

**VERGLEICHSUNTERSUCHUNGEN
ZWEIER KURZZEITANÄSTHESIEMETHODEN
BEI DER HAUSKATZE (FELIS CATI):**

**Hypnoanalgesie Etomidat/Alfentanil und
Steroidanästhesie Alphaxalon/Alphadolon**

ALFRED KRAMER

Aus der Chirurgischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Schebitz (†)
Komm. Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Dirksen

VERGLEICHSUNTERSUCHUNGEN

ZWEITER KURZZEITANÄSTHESIEMETHODEN

BEI DER HAUSKATZE (*Felis cati*):

Hypnoanalgesie Etomidat/Alfentanil und
Steroidanästhesie Alphaxalon/Alphadolon

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität München

von
Alfred Kramer
aus
Liptovska Stiavnica/CSSR

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. Dr.habil. U. Matis

Korreferent: Prof. Dr. K. Tempel

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Meinem Sohn für die Zukunft

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	2
2.1.	Alfentanil	2
2.1.1.	Chemische und physikalische Eigenschaften	2
2.1.2.	Pharmakologie	3
2.1.2.1.	Wirkungsstärke, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer	3
2.1.2.2.	Wirkungsmechanismus	3
2.1.2.3.	Antagonisierbarkeit der Wirkung	4
2.1.2.4.	Pharmakokinetik	4
2.1.2.5.	Wirkungen auf Organsysteme und Körperfunktionen	5
2.1.2.5.1.	Wirkungen auf das vegetative Nervensystem	5
2.1.2.5.2.	Wirkungen auf das respiratorische System	5
2.1.2.5.3.	Wirkungen auf das kardiovaskuläre System	6
2.1.2.5.4.	Wirkung auf den Histaminspiegel	7
2.1.2.6.	Toxizität und Sicherheitsbreite	7
2.1.2.7.	Nebenwirkungen	8
2.1.3.	Anwendung von Alfentanil	8
2.2.	Etomidat	8
2.2.1.	Chemische und physikalische Eigenschaften	9
2.2.2.	Pharmakologie	9
2.2.2.1.	Wirkungsstärke, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer	9
2.2.2.2.	Wirkungsmechanismus	10
2.2.2.3.	Pharmakokinetik	10
2.2.2.4.	Wirkungen auf Organsysteme und Körperfunktionen	11
2.2.2.4.1.	Wirkungen auf das vegetative Nervensystem	11
2.2.2.4.2.	Wirkungen auf das respiratorische System	11
2.2.2.4.3.	Wirkungen auf das kardiovaskuläre System	12
2.2.2.4.4.	Wirkungen auf andere Systeme	13
2.2.2.4.5.	Wirkung auf den Histaminspiegel	13
2.2.2.5.	Toxizität und Sicherheitsbreite	14
2.2.2.6.	Nebenwirkungen	14
2.2.3.	Anwendung von Etomidat	15
2.2.4.	Anwendung von Etomidat und Alfentanil	16
2.3.	Azaperon	18

2.3.1.	Chemische und physikalische Eigenschaften	18
2.3.2.	Pharmakologie	18
2.3.2.1.	Wirkungsstärke, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer	18
2.3.2.2.	Wirkungsmechanismus	19
2.3.2.3.	Pharmakokinetik	19
2.3.2.4.	Wirkungen auf Organsysteme und Körperfunktionen	20
2.3.2.4.1.	Wirkungen auf das vegetative Nervensystem	20
2.3.2.4.2.	Wirkungen auf das respiratorische System	20
2.3.2.4.3.	Wirkungen auf das kardiovaskuläre System	21
2.3.2.4.4.	Wirkung auf den Histaminspiegel	21
2.3.2.5.	Toxizität und Sicherheitsbreite	22
2.3.2.6.	Nebenwirkungen	22
2.3.3.	Anwendung von Azaperon	22
2.4.	Alphaxalon und Alphadolon	23
2.4.1.	Chemische und physikalische Eigenschaften	23
2.4.2.	Pharmakologie	24
2.4.2.1.	Wirkungsstärke, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer	24
2.4.2.2.	Wirkungsmechanismus	25
2.4.2.3.	Pharmakokinetik	26
2.4.2.4.	Wirkungen auf Organsysteme und Körperfunktionen	26
2.4.2.4.1.	Wirkungen auf das vegetative Nervensystem	26
2.4.2.4.2.	Wirkungen auf das respiratorische System	27
2.4.2.4.3.	Wirkungen auf das kardiovaskuläre System	27
2.4.2.4.4.	Wirkungen auf das endokrine System	28
2.4.2.4.5.	Wirkung auf den Histaminspiegel	28
2.4.2.5.	Toxizität und Sicherheitsbreite	29
2.4.2.6.	Nebenwirkungen	30
2.4.3.	Anwendung von Alphaxalon/Alphadolon	31
3.	Eigene Untersuchungen	34
3.1.	Zielsetzung und Versuchsanordnung	34
3.2.	Material und Methoden	34
3.2.1.	Probanden	34
3.2.2.	Injektionslösungen	35
3.2.3.	Dosierung und Applikation	35
3.2.3.1.	Untersuchungsabschnitt 1	35
3.2.3.2.	Untersuchungsabschnitt 2	35

3.2.4.	Versuchsplan	36
3.2.5.	Vorbereitung und Durchführung der Messungen	37
3.2.6.	Statistik, Beschreibung und Darstellung der Ergebnisse	38
3.3.	Ergebnisse	39
3.3.1.	Untersuchungsabschnitt 1	39
3.3.1.1.	Einschlafphase	39
3.3.1.2.	Chirurgisches Toleranzstadium	39
3.3.1.3.	Atem- und Herzfrequenz	40
3.3.1.4.	Aufwach- und Rekonvaleszenzphase	41
3.3.1.5.	Nebenwirkungen	41
3.3.2.	Untersuchungsabschnitt 2	47
3.3.2.1.	Prämedikationsphase	47
3.3.2.2.	Einschlafphase	47
3.3.2.3.	Chirurgisches Toleranzstadium	48
3.3.2.4.	Atem- und Herzfrequenz	48
3.3.2.5.	Aufwach- und Rekonvaleszenzphase	49
3.3.2.6.	Nebenwirkungen	49
4.	Diskussion	60
4.1.	Klinischer Verlauf der Etomidat/Alfentanil- Hypnoanalgesie	60
4.2.	Klinischer Verlauf der Alphaxalon/Alphadolon- Steroidanästhesie	64
4.3.	Klinische Erfahrungen mit der Etomidat/Alfentanil- Kurznarkose	67
4.4.	Schlußbetrachtungen	69
5.	Zusammenfassung	71
6.	Summary	73
7.	Literaturverzeichnis	75

Abkürzungsverzeichnis

AF	=	Atemfrequenz
AMV	=	Atemminutenvolumen
AZV	=	Atemzugvolumen
AP	=	Aufwachphase
Ax/Ad	=	Alphaxalon/Alphadolon
Az	=	Azaperon
CT	=	Chirurgisches Toleranzstadium
ED ₅₀	=	Effektive Dosis, die bei 50% der Individuen eines Kollektivs erzielt wurde
EEG	=	Elektroencephalogramm
Et/Af	=	Etomidat/Alfentanil
GABA	=	Gamma-Aminobuttersäure
HMV	=	Herzminutenvolumen
i.a.	=	intraarteriell
IgE	=	Immunoglobulin E
i.m.	=	intramuskulär
i.p.	=	intraperitoneal
i.v.	=	intravenös
LD ₅₀	=	Letale Dosis, die 50% der Individuen eines Kollektivs überlebten
min	=	Minuten
MW	=	Molekulargewicht
pCO ₂	=	Kohlendioxidpartialdruck
p.i.	=	post injectionem
PO ₂	=	Sauerstoffpartialdruck
Pw	=	Prämedikationswert
SD	=	Standardabweichung
sec	=	Sekunde
SI	=	Signifikanz
SE	=	Standardfehler
t	=	Zeit
Vr	=	Versuchsreihe
Ww	=	Wachwert
$\bar{x}$	=	Mittelwert
ZNS	=	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Aufgrund der in den letzten Jahren ständig ansteigenden Katzenzahlen im Patientengut des Kleintierpraktikers begann auch die Immobilisation und Sedierung dieser Spezies an Bedeutung zu gewinnen. Wegen des unkooperativen Verhaltens ist der Indikationsbereich einer Anästhesie bzw. Sedierung bei Katzen sehr viel größer als beim Hund. So müssen Katzen nicht nur für einen geplanten operativen Eingriff, sondern häufig auch schon zur diagnostischen Maßnahmen anästhesiert werden.

Deshalb ist es beim Umgang mit diesen Tieren vorteilhaft, über die Möglichkeit einer kurzdauernden Immobilisierung und Schmerzausschaltung zu verfügen, so daß die Patienten wenige Minuten nach einem kleinen chirurgischen Eingriff oder einer Untersuchung in wachem Zustand die Praxis verlassen können.

Forderungen an ein Kurzzeitnarkotikum dieser Art sind ein schneller exzitationsfreier Wirkungseintritt, wozu stets eine intravenöse Injektion Voraussetzung ist, ein relativ langes chirurgisches Toleranzstadium und eine möglichst kurze, exzitationsfreie Aufwachphase. Während der chirurgischen Toleranzphase sollte eine tiefe Hypnose, gute Muskelrelaxation, völlige Analgesie und problemlose Intubationsfähigkeit vorliegen. Darüberhinaus muss dieses Kurzanästhetikum über einen hohen Sicherheitsindex (LD_{50}/ED_{50}) verfügen, der bei Bedarf eine Nachinjektion zur Narkoseverlängerung ermöglicht.

Da die Hypnoanalgesiemethode mit Etomidat/Alfentanil in der klinischen Prüfung bei Mensch und Hund diese Forderungen weitgehend erfüllen konnte, wurde mir die Aufgabe gestellt, zu prüfen, ob diese Kombination bei der Katze eine Alternative zu der herkömmlichen Steroidkurznarkose, aus den beiden Pregnandionderivaten Alphaxalon/Alphadolon bestehend, darstellt.

2. Literaturübersicht

2.1. Alfentanil (R 39 209 Janssen)

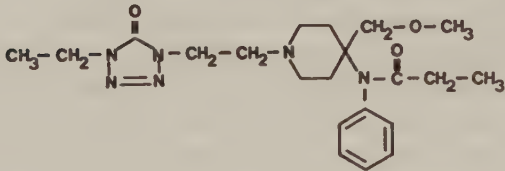
Alfentanil ist ein ultrakurz wirksames mittelpotentes Analgetikum aus der Fentanylreihe (R 4 263 Janssen).

2.1.1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Die chemische Bezeichnung des Alfentanil lautet:

N- [1- 2- (4 ethyl-4,5-dihydro-5-Oxo-1H-tetrazol-1-yl) ethyl -4- (methoxymethyl) - 4-piperidiny] -N-phenylpropanamid-monohydrochlorid.

Summenformel, Molekulargewicht und Strukturformel sind im folgenden dargestellt (139, 143):



Alfentanil:

$C_{21} H_{32} N_6 O_3$

MW 452,98

Bei der Alfentanilgrundsubstanz handelt es sich um ein weißes Pulver, das in Methanol und Chloroform sehr gut, in Wasser, Äthanol und im 2-Propanol gut löslich ist (105). Der Schmelzpunkt liegt bei 135 - 140°C. Ein Milliliter der gebrauchsfertigen Injektionslösung* (1 Ampulle=10 ml) enthält 0,544 mg Alfentanilhydrochlorid (entspricht 0,5 mg Alfentanil) und 9 mg Natriumchlorid bei einem pH-Wert von 4,3-6 (139,143).

* Rapifen^R, Fa. Janssen

2.1.2. Pharmakologie

2.1.2.1. Wirkungsstärke, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Die analgetische Potenz des Alfentanil ist 3-4 mal niedriger als die des Fentanyl, der Wirkungseintritt erfolgt jedoch dreimal schneller und erreicht nach i.v. Injektion innerhalb von 1-2 Minuten sein Wirkungsmaximum (35, 184).

Die ED_{50} beträgt beim Hund 0,032 mg/kg KGW und bei der Ratte 0,044 mg/kg KGW (143, 144). Die Wirkungsdauer des Alfentanil beträgt nur 1/3 der des Fentanyl. In Kombination mit anderen Anästhetika wie Droperidol, Methohexital, Etomidat und Lachgas werden alle Wirkungen des Alfentanil potenziert (35, 184).

2.1.2.2. Wirkungsmechanismus

Wie bei allen Morphinderivaten beruht der Wirkungsmechanismus auf einem zentralen Angriff an den thalamokortikalen Projektionsbahnen, die zu den Assoziationsarealen führen, sowie auf einer Beeinflussung polysynaptischer Reflexbahnen im Rückenmark (82, 184). Es kommt dadurch zu einer selektiv dämpfenden oder erregenden Wirkung (Desinhibition) auf das ZNS und der protektiven bzw. nocizeptiven Reflexe (67). WAUQUIER et al. (184) berichten über die Effekte des Alfentanil am EEG des Hundes. Hierbei geht die beginnende Frequenzsenkung und die synchrone Amplitudenvergrößerung im Stammhirnbereich mit dem Verlust der Stellreflexe einher. Dies kann als hypnotisch-narkotisches Stadium bezeichnet werden. Die Abnahme der Frequenz mit gleichzeitiger Amplitudenvergrößerung im Kortexbereich läuft mit dem Verlust der Schmerzempfindung parallel. Da die für die Analgesie typischen langsamen Wellen von großer Amplitude in der Subkortex länger anhalten als die in der Kortex, wird angenommen, daß die analgetische Wirkung die kortikale Suppression überdauert. Deshalb empfehlen WAUQUIER et al. (184), das Alfentanil mit einem Hypnotikum zu kombinieren.

Die kurze Wirkungsdauer des Alfentanil zeigt sich in der Normalisierung des EEG und bestätigt die von BOREL et al. (9) an Hunden durchgeführte Studie, wonach Alfentanil nur eine kurze Invasionszeit an den Opiatrezeptoren besitzt.

2.1.2.3. Antagonisierbarkeit der Wirkung

Alle Alfentanilwirkungen lassen sich durch spezifische Morphinantagonisten wie Naloxon, Nalorphin oder Levallorphan aufheben. BROWN und PLEUVRY (13) stellen beim Kaninchen und NIEMEGERES (142) bei Ratten fest, daß die Effektivität von Naloxon* bei Alfentanil höher liegt als bei Fentanyl bzw. anderen Opioiden. Die i.v. oder i.m. Applikation von Naloxon beträgt etwa 1/20-1/10 der verabreichten Alfentanildosis.

2.1.2.4. Pharmakokinetik

Bei der Ratte und beim Hund ist die Evasion von Alfentanil durch einen dreiphasigen Plasmaspiegelverlauf charakterisiert (93, 128). In der ersten Phase, die 3-6 Minuten dauert, erfolgt eine schnelle Umverteilung des noch unmetabolisierten Pharmakons vom zentralen zum peripheren Kompartiment. Die Folge ist ein enormer Abfall der Alfentanilkonzentration im Plasma, die nach 2 Minuten nur noch 10% beträgt. In der zweiten Phase beginnt die Elimination durch das Auftreten von mehreren Metaboliten und dauert etwa 60-90 Minuten. Die Biotransformation erfolgt in der Leber. MEULDERMANS et al. (129) vermuten zusätzlich eine extrahepatische Metabolisierung.

Die dritte Phase besteht in der Ausscheidung der Metaboliten aus dem Plasma, die nach 24 Stunden bei der Ratte 90% und beim Hund 50% ausmacht. Sie erfolgt etwa zu 75% mittels renaler Exkretion, der Rest über biliäre- und andere Exkretionswege (93, 128, 129). Beim Menschen untersuchten SCHÜTTLER und STÖCKL (163) das pharmakologische Profil des Alfentanil und stellten fest, daß die geringe Halbwertszeit von etwa 4 Minuten in der ersten Phase durch die hohe Transferkonstante bedingt ist. Diese wiederum wird durch hohe Plasmaeweißbindung (ca. 90%), geringe Lipidaffinität und folglich geringes Gesamtverteilungsvolumen bestimmt.

Die Halbwertszeit der zweiten Phase von etwa 70 Minuten ("biologische Halbwertszeit") ist durch die hohe Eliminationskonstante bedingt, die durch die hohe hepatische Metabolisierungs- und renale

* Narcanti^R, Fa. DuPont

Exkretionsrate verursacht wird. Bereits nach 50 Minuten sind ca. 50% und nach 4 Stunden ca. 90% der injizierten Alfentanildosis eliminiert (163). Die Pharmakokinetik des Alfentanil verhindert einen sekundären Plasmaspiegelanstieg, wie er bei Fentanyl auftritt. Somit treten respiratorische Rebound-Phänomene und kumulative Effekte nicht auf (163).

2.1.2.5. Wirkungen auf Organsysteme und Körperfunktionen

2.1.2.5.1. Wirkungen auf das vegetative Nervensystem

Wie alle Morphinderivate beeinflusst Alfentanil die vegetativen Zentren der Medulla oblongata. Untersuchungen am Hund zeigen dosisabhängige Wechselbeziehungen zwischen Sympathikus und Parasympathikus (33, 35, 179). Niedrige intravenöse Alfentanildosen (0,005-0,04 mg/kg KGW) führen zur Stimulation der Vagusaktivität, mittlere Dosen von 0,04-1,25 mg/kg KGW zum neurovegetativen Gleichgewicht und hohe Dosen von 1,25-5 mg/kg KGW zur Hyperaktivität des Sympathikus. Dosen über 5 mg/kg KGW verursachen einen Zustand der völligen vegetativen Unausgeglichenheit. Die Sympathikushyperaktivität wird dabei indirekt auf eine Katecholaminfreisetzung zurückgeführt (33, 35, 179).

Beim Hund kann im Apomorphin-Antagonismus-Test mit einer ED_{50} von 0,032 mg/kg KGW ein rasch eintretender antiemetischer Effekt erzielt werden (143).

2.1.2.5.2. Wirkungen auf das respiratorische System

Alle Morphinderivate erhöhen die Reizschwelle des Atemzentrums gegenüber dem CO_2 -Partialdruck bzw. der H-Ionenkonzentration im Blut (67).

Beim Menschen wird in Vergleichsstudien von Alfentanil und Fentanyl die dosisabhängige Atemdepression untersucht (116, 180). Nach KRAMER et al. (116) gleichen die atemdepressiven Effekte von Alfentanil denen des Fentanyl, wobei die des Alfentanil 1-2 Minuten früher einsetzen und nur halb so lang andauern. Hohe Dosierungen von Alfentanil (0,015 mg/kg KGW) führen zu einem pCO_2 -Anstieg über 4 Minuten. Bei äquivalenten Dosen von Fentanyl

(0,003 mg/kg KGW) dauert diese Phase bis zu 80 Minuten. Niedrige Dosierungen von Alfentanil (0,0075 mg/kg KGW) bewirken im Gegensatz zu Fentanyl keine signifikante $p\text{CO}_2$ -Erhöhung (158). Andere Autoren berichteten, daß die atemdepressiven Effekte des Alfentanil 1/10 - 1/20 jener des Fentanyl betragen. Für die Aufrechterhaltung der Spontanatmung wird eine Maximaldosis von 0,02 mg/kg KGW Alfentanil ermittelt (171).

Beim Hund tritt ab einer Dosierung von 0,0125 mg/kg KGW ein $p\text{CO}_2$ -Anstieg mit gleichzeitigem Base-Excess-Abfall im arteriellen Blut auf. Der $p\text{CO}_2$ -Abfall in Kombination mit Laktaterhöhung wird dagegen erst ab einer Dosis von 0,1 mg/kg KGW beobachtet (33, 184).

Beim Kaninchen äußert sich der atemdepressive Effekt des Alfentanil ab einer i.v. Dosierung von 0,004 mg/kg KGW durch Atemfrequenz-Senkung und $p\text{CO}_2$ -Anstieg bei unverändertem Atemminutenvolumen für eine Dauer von etwa 5 Minuten. Eine i.v. Dosierung von 0,006 mg/kg KGW bewirkt einen signifikanten Abfall der AF bzw. $p\text{CO}_2$ -Anstieg mit reduziertem AMV für eine Dauer von etwa 15 Minuten (12).

Dosierungen von mehr als 0,01 mg Alfentanil/kg KGW verursachen beim Kaninchen konvulsionsartige Erscheinungen. Verglichen mit Fentanyl ist die Atemdepression des Alfentanil um einen Faktor von 2-3,5 erniedrigt (12).

2.1.2.5.3. Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Untersuchungen über Herz- Kreislauffeffekte von Alfentanil beim Menschen (36, 116, 163) und Tier (33, 35, 179) zeigen, daß im Bereich der effektiven Dosis nur ein geringer Einfluß auf hämodynamische Parameter besteht.

Beim Menschen verursacht Alfentanil eine geringe Bradykardie, die auf zentrale Vagusstimulation, Rezeptorensensibilisierung oder auf eine Beeinflussung des Reizleitungssystems zurückgeführt werden kann (89, 116). Der Abfall des arteriellen Mitteldruckes sowie des linksventrikulären Druckes beruht primär auf einer peripheren Vasodilatation und sekundär auf einer Reduktion des Herzzeitvolumens (116). Die periphere Vasodilatation wird in Zusammenhang mit einer zentralen Hemmung der Sympathikusaktivität gebracht. Die Vermutung, daß die Blutdrucksenkung auf einer Be-

einträchtigung der Myokardkontraktilität beruhen könnte, wird von mehreren Autoren durch die Erkenntnis widerlegt, daß beim Hund und am isolierten Papillarmuskel der Katze bzw. Ratte kein nennenswerter negativ inotroper Effekt durch Morphinderivate auftritt (167, 170). Wie bereits erwähnt, führen bei Hunden niedrige Dosen von Alfentanil zu einer vagusbedingten Herzfrequenzsenkung und hohe Dosen, infolge vermehrter Sympathikusaktivität, zu einer Herzfrequenzerhöhung (33, 35, 179).

2.1.2.5.4. Wirkung auf den Histaminspiegel

Untersuchungen bei Mensch und Tier können keinen Nachweis über einen signifikanten Plasmaanstieg des Histamin nach i.v. Verabreichung von Alfentanil erbringen.

2.1.2.6. Toxizität und Sicherheitsbreite

Die akuten i.v. Toxizitätswerte mit einer LD_{50} betragen beim Hund 79,55 mg/kg KGW, bei der Ratte 46,95 mg/kg KGW, bei der Maus 76,8 mg/kg KGW (140, 141, 144).

Bei der Ratte besteht eine Korrelation zwischen Infusionsgeschwindigkeit und Mortalitätsrate. Als Todesursache wird bei allen Spezies eine respiratorische Insuffizienz angegeben (140, 141).

Nachdem man einen Monat lang täglich Alfentanil Hunden, Kaninchen, Ratten und Mäusen verabreichte, werden weder eine subakute Toxizität des Pharmakons, noch Fertilitätsstörungen, embryotoxische oder teratogene Wirkungen beobachtet. Lediglich beim Kaninchen verursachen hohe Dosen von Alfentanil eine geringe Erhöhung der Neugeborenensterblichkeit (107, 108, 109, 110).

Die Sicherheitsindizes als Parameter für die hohe therapeutische Breite bei i.v. appliziertem Alfentanil betragen beim Hund 850, bei der Ratte 1080 und bei der Maus 669 (140, 141, 143).

Die i.a. Injektion von 0,15 mg/kg KGW Alfentanil in die A. femoralis bewirkt beim Kaninchen keine Gewebeschädigungen. Ebenso können hohe Konzentrationen von Alfentanil in vitro weder Hämolyse noch Plasmapräzipitation verursachen.

2.1.2.7. Nebenwirkungen

Beim Menschen werden neben der bereits erwähnten respiratorischen und kardiovaskulären Depression gelegentlich Euphorie, Miosis, sowie relativ häufig auftretende Thoraxrigidität beobachtet (180). Mit Prämedikation von Atropin und Diazepam kann der Vagusreizung bzw. der Brustmuskulaturrigidität entgegen gewirkt werden (163).

Die Hypotension kann größtenteils mit Volumenauffüllung bzw. Katecholaminsubstitution und die Apnoe mit Naloxon behoben werden (142).

2.1.3. Anwendung von Alfentanil

In der Veterinärmedizin wird Alfentanil bisher nur in Kombination mit Etomidat eingesetzt (s. Abschnitt 2.2.4.).

In der Humanmedizin wird Alfentanil in jüngster Zeit sowohl für kurze, als auch für längerdauernde operative Eingriffe verwendet (180). Es wird hauptsächlich im Rahmen von Neurolept- und Hypnoanalgesie eingesetzt. Zur Narkoseinduktion kann nach einer Prämedikation von Atropin und Diazepam eine i.v. Alfentanildosis von 0,05 mg/kg KGW in Kombination mit einer i.v. Etomidatdosis von 0,3 mg/kg KGW gewählt werden (84). Die Lachgas-Sauerstoff-Basisnarkose kann dann entweder mit Halothan oder mit Etomidatdauertröpfinfusion aufrecht erhalten werden (96).

2.2. Etomidat (R 16 659 Jansen)

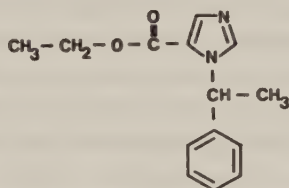
Etomidat ist ein kurz wirksames barbituratfreies, nicht analgetisch wirkendes Hypnotikum (92). Vom nahen Verwandten Metomidat* (R 7 315 Janssen) unterscheidet es sich lediglich durch die Substitution der Methylgruppe am C₁ Atom durch eine Äthylgruppe.

* Hypnodil^R, Fa. Janssen

2.2.1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Die chemische Bezeichnung von Etomidat ist: (R) - (+)- äthyl - 1-(1-phenyl-äthyl)-1 - H- imidazol - 5 -carboxylat (104).

Summenformel, Molekulargewicht und Strukturformel lauten:



Etomidat:

C₁₄ H₁₆ N₂ O₂

MW 244,28

Die Grundsubstanz, ein weiß-gelbliches Pulver, ist in Methanol und Chloroform sehr gut, in Propylenglykol gut, in Äther schlecht und im Wasser nicht löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 65° - 70° C (102). Ein Milliliter der handelsüblichen Injektionslösung* (1 Ampulle = 10ml) enthält 2 mg Etomidat und 0,35 ml Propylenglykol.

2.2.2. Pharmakologie

2.2.2.1. Wirkungsstärke, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Etomidat ist ein starkes Hypnotikum, das bei Tieren nach einer hohen Dosierung tiefe Hypnose und nach einer niedrigen Dosierung nur Ataxie bewirkt (s. 2.2.3.). Der Wirkungseintritt ist von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig und die Wirkungsdauer korreliert mit der absolut verabreichten Dosis (102, 103, 104). Andere

* Hypnomidate^R, Fa. Janssen

Autoren berichten dagegen von einer nicht linearen, eher parabo-

lischen Dosis-Wirkungskurve (2, 160).

2.2.2.2. Wirkungsmechanismus

Bei Ratten bewirkt nur das rechtsdrehende Isomer des Etomidat einen hypnotischen Effekt, weshalb eine Wirkung an stereospezifischen Rezeptoren vermutet wird (94). EVANS und HILL (61) berichten über die GABA- mimetische Wirkung des Etomidat, wobei durch direkte Depolarisation einer Freisetzung der Neurotransmitter im ZNS entgegengewirkt wird. Da Schmerzempfinden, Kreislauf- und Atemzentrum nur geringgradig verändert werden, ist ein direkter Einfluß auf das Di- und Mesenzephalon nicht zu vermuten (183, 185).

Die Myklonien unter Etomidathypnose werden der Enthemmung der Hirnstammaktivität infolge der Neocortexbeeinflussung zugeschrieben (43). BAIKER-HEBERLEIN et al. (2) und SCHOMBURG et al. (160) erklären dagegen die zentralnervösen Effekte des Etomidat bei der Katze mit einer direkten Beeinflussung der Formatio reticularis und die Myklonien mit Steigerung monosynaptischer Reflexe infolge einer spinalen Enthemmung.

2.2.2.3. Pharmakokinetik

Eine pharmakokinetische Analyse nach einer i.v. Bolusinjektion von Etomidat beim Menschen zeigt einen biphasischen Plasmaspiegelverlauf, der einem offenen Zweikompartimentmodel ähnelt (161, 162). In der ersten Phase erfolgt ein schneller Abfall des Blutspiegels mit einer Halbwertszeit von etwa 3 Minuten. Das entspricht einer Umverteilung des an Plasmaproteine gebundenen Etomidat aus dem zentralen in das periphere Kompartiment (127). Der Plasmaspiegelabfall der zweiten Phase verläuft mit einer Halbwertszeit von 70 Minuten erheblich langsamer. Dies wird als "biologische Halbwertszeit" bezeichnet (92, 162).

Bei der Ratte wird ebenfalls eine biphasische Elimination von Etomidat nach i.v. Injektion beobachtet (92, 121, 127). Bereits eine Minute p.i. werden im Gehirn und nach 2 Minuten in anderen Parenchymen sowie in den Erythrozyten Maximalkonzentrationen gemessen. Zwei Minuten nach der Applikation sind nur noch 2,5% der

Anfangskonzentration im Plasma vorhanden. Dies erklärt den schnellen Wirkungseintritt und die kurze Wirkungsdauer von Etomidat.

Die Biotransformation findet sowohl beim Menschen als auch beim Hund durch Hydrolyse der Estergruppe in der Leber statt (72, 162). Die Exkretion der Metabolite erfolgt beim Menschen und der Ratte vorwiegend über die Niere. Nach 4 Stunden sind ca. 50% der Etomidat- Ausgangsdosis und nach 24 Stunden mehr als 75% eliminiert (92).

2.2.2.4. Wirkungen auf Organsysteme und Körperfunktionen

2.2.2.4.1. Wirkungen auf das vegetative Nervensystem

Die Wirkung von Etomidat auf das Vegetativum der Katze unter Ruhebedingungen und nach zentraler Erregung durch Asphyxie wurde von PFEIFFER et al. (149) und SKOVSTED und SAPTHAVICHAIKUL (168) untersucht. Unter Ruhebedingungen kommt es nach einer i.v. Injektion von Etomidat zum kurzfristigen Anstieg der Sympathikus- und Phrenikusaktivität. Danach folgt bis zu 15 Minuten p.i. eine dosisabhängige, signifikante Depression des Sympathikus. Eine nicht signifikante Abschwächung der N. phrenicus- und der N. vagus-Aktivitäten erfolgt nur nach hohen Etomidatdosen (0,6-0,8 mg /kg KGW i.v.). Ähnlich ist das Verhalten in den Asphyxieversuchen, wobei die zentrale Sympathikusdämpfung etwas stärker ausgeprägt ist (168).

Beim Kaninchen können ebenfalls dosisabhängige Minderungen der präganglionären Sympathikusaktivität erzielt werden (99).

2.2.2.4.2. Wirkungen auf das respiratorische System

Beim Hund bewirken i.v. Applikationen von 1,5 mg Etomidat/kg KGW einen Anstieg der Atemfrequenz mit reduziertem Atemzugvolumen (68, 134). Atemminutenvolumen, pH-Wert und $p\text{CO}_2$ werden erst bei einer Dosierung von 3,0 mg/kg KGW geringgradig gesenkt. RENEMAN et al. (153, 154) beobachten nach i.v. Injektion von 2,5 mg Etomidat/kg KGW einen kurzfristigen Abfall des PO_2 , der mit einem Anstieg des $p\text{CO}_2$, sowie einer AF- und pH-Wert-Senkung einhergeht.

Auch beim Menschen hat Etomidat nur einen unbedeutenden Einfluß auf die Atmungs- und Blutgasparameter (73, 131). Bei Vergleichsuntersuchungen mit anderen Hypnotika steht die geringe Wirkung des Etomidat auf den Säure-Basen-Haushalt im Vordergrund (42, 48). Im Gegensatz zu DOENICKE et al. (42) beobachten HEMPELMANN et al. (87) einen kurzfristigen Abfall des PO_2 und COLVIN et al. (25) einen geringen Anstieg des pCO_2 . FAMEWO und ODUGBESAN (62) berichten über kurzfristig auftretende Apnoe, die jedoch bald ohne künstliche Beatmung in Spontanatmung übergeht.

2.2.2.4.3. Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Beim Hund konnten WEYMAR et al. (186) und NAGEL et al. (134) nach i.v. Applikation von 0,2-1,6 bzw. 1,5-3,0 mg Etomidat/kg KGW einen Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes registrieren, der eine geringfügige Verminderung des arteriellen Mitteldruckes und einen daraus resultierenden geringgradigen Anstieg des HMV verursacht. Die myokardiale Sauerstoffversorgung wird dabei nicht beeinflusst. JAGENAU et al. (100) stellen nach Verabreichung von 1,25-2,5 mg Etomidat/kg KGW keine signifikanten Änderungen der myokardialen Kontraktilität und des Koronardurchflusses fest. Auch XHONNEUX et al. (188) und RENEMAN et al. (153) können nach Etomidatapplikation keinen Einfluß auf die Spontanaktivität der Vorhofmuskulatur und auf das Aktionspotential der isolierten Purkinjefasern feststellen.

HUGHES und MACKENZIE (99) untersuchten beim Kaninchen zentrale und periphere kardiovaskuläre Effekte von Etomidat. In niedrigen Dosen von 0,5-1 mg/kg KGW können sie keine wesentlichen Änderungen der kardiovaskulären Parameter feststellen. Dosen von 2-8 mg Etomidat/kg KG bewirken hingegen eine dosisabhängige Depression des kardiovaskulären Kontrollsystems.

Die günstigen hämodynamischen Ergebnisse unter Etomidat im Tierexperiment werden auch beim Menschen von vielen Autoren bestätigt (14, 45, 73). DOENICKE et al. (44) können nach Applikation von 0,15 mg Etomidat/kg KGW keine signifikanten Änderungen der Herzfrequenz, des arteriellen Mitteldruckes und der myokardialen Kontraktilität nachweisen. Andere Autoren berichten nach Applikation der doppelten Dosis (0,3 mg/kg KGW) über eine geringe Stei-

gerung der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens und einen Abfall des arteriellen Mitteldruckes, der die Folge einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes ist (14, 25). Nach HEMPELMANN et al. (87) sowie KETTLER et al. (115) ist Etomidat wegen seiner kardiodilatierenden Wirkung und wegen der günstigen Sauerstoffökonomie während der Hypnose besonders für myokardgeschädigte Patienten geeignet.

Nach TARNOW et al. (175) ist beim Hund eine leichte Abnahme der Nierendurchblutung feststellbar, die jedoch keine Nierenfunktionsstörung zur Folge hat.

2.2.2.4.4. Wirkungen auf andere Systeme

In tierexperimentellen Modellen wird eine antikonvulsive und antianoxische Wirkung des Etomidat nachgewiesen (183, 185). Diese Eigenschaften werden in der Humanmedizin bei Epilepsie und bei neurochirurgischen Problempatienten, z.B. nach Gehirntraumen, genutzt (183). Die Antianoxie wird durch Senkung des intrakraniellen Druckes und des zerebralen Sauerstoffmetabolismus ermöglicht (50, 133, 155). Da die antianoxische und antikonvulsive Wirkung länger als die hypnotische Wirkung anhalten, wird diskutiert, ob Etomidat selbst oder seine Metaboliten dafür verantwortlich sind (183).

Nach intravenöser Injektion von Etomidat sinkt beim Kaninchen und beim Menschen der intraokuläre Druck bis zu 50%. Dieser Effekt beruht nicht auf einer Blutdrucksenkung, sondern auf einer direkten Erleichterung des Kammerwasserabflusses und ist besonders für Glaukomoperationen von Bedeutung (63, 147).

2.2.2.4.5. Wirkung auf den Histaminspiegel

Nach DOENICKE et al. (41, 45) beruhen die günstigen hämodynamischen Verhältnisse beim Menschen auf der Tatsache, daß Etomidat das einzige Hypnotikum ohne nachweisbare Histaminfreisetzung ist. Lediglich KRUMHOLZ et al. (117) schildern einen Fall von anaphylaktoider Reaktion nach i.v. Gabe von Etomidat.

Beim Hund ist nach LADURON et al. (119) keine Histaminерhöhung nach Etomidatapplikation zu verzeichnen. Dieses wird auch von

HÜBNER (98) nach Verabreichung von Alfentanil und Etomidat beim Kaninchen bestätigt.

2.2.2.5. Toxizität und Sicherheitsbreite

Durchschnittliche akute Toxizitätswerte nach i.v. Applikation von Etomidat werden beim Hund mit einer LD₅₀ von 7,56 mg/kg KGW, beim Kaninchen mit 11,9 mg/kg KGW, bei der Ratte mit 18,5-28,3 mg/kg KGW, beim Meerschweinchen mit 7mg/kg KGW und bei der Maus mit 29,5 mg/kg KGW angegeben (102, 103, 104).

Die Sicherheitsindizes von Etomidat betragen beim Hund 15,9, beim Kaninchen 29, bei der Ratte 20-31 und beim Meerschweinchen 50,5 (102, 103, 104).

Etomidat verursacht nach wiederholter Anwendung bei Ratte und Kaninchen keine teratogenen und embryotoxischen Schäden. Ebenfalls können keine Fertilitätsstörungen provoziert werden. Intraarterielle Injektionen von Etomidat führen weder beim Kaninchen noch bei anderen Tierspezies zu Gefäßunverträglichkeiten (190).

2.2.2.6. Nebenwirkungen

In der Humanmedizin wird häufig über starke Schmerzen nach i.v. Applikation von Etomidat berichtet (68, 97, 113). Die Venenschmerzen sind durch Erhöhung des pH-Wertes der wässrigen Injektionslösung mit organischem Lösungsmittel, wie z.B. Propylenglykol, reduziert worden (45, 100). Andere Autoren sind der Meinung, daß die Schmerzen mit einer langsamen Verabreichung in größere Venen vermindert (62, 68, 97) und nach einer Prämedikation mit Morphinderivaten (z.B. Fentanyl), sowie Neuroleptika (z.B. Droperidol) nahezu aufgehoben werden können (45, 113, 190).

Ein weiterer Nachteil von Etomidat ist das dosisunabhängige Auftreten unterschiedlich starker Myoklonien während der Narkose bei Menschen (43, 73, 97) und Tier (103, 104). Diese störenden, unfreiwilligen Muskelzuckungen können ebenfalls durch die oben genannten Prämedikationen unterdrückt werden.

Gelegentlich treten beim Menschen Brechreiz, Schweißausbrüche und Epiphora auf. Auch sie können mit gezielter Prämedikation (z. B. Atropin) verhindert werden (174, 190).

Neuere Untersuchungen zeigen, daß Etomidat eine vorübergehende dosisunabhängige Nebennierenrinden-Insuffizienz hervorruft und so die Fähigkeit, auf Streß zu reagieren, blockiert (189).

2.2.3. Anwendung von Etomidat

Bei Mäusen bewirken i.m. oder i.p. Dosierungen von 1- 11 mg Etomidat /kg KGW eine dosisabhängige Hypnosedauer von 5-10 Minuten. Die ED_{50} liegt bei 1,02 mg/kg KGW (104). HEBESTEDT (85) erreicht mit i.m. Injektion von 15 mg Etomidat/kg KGW und 0,003 mg Carfentanyl/kg KGW eine chirurgische Toleranz von 35-40 Minuten. Die Rekonvaleszenz dauert bis zu 3 Stunden.

Bei Ratten verursachen Dosierungen von 0,6-9 mg Etomidat/kg KGW i.m. oder i.p. ebenfalls eine dosisabhängige Hypnosedauer von 5-20 Minuten. Die ED_{50} beträgt 0,88 mg/kg KGW (102,104). ERHARDT et al. (54) erzielen mit 15 mg Etomidat/kg KGW und 0,003 mg Carfentanyl/kg KGW eine operationstüchtige Anästhesiedauer von etwa 55 Minuten. Die nachfolgende Nachschlafphase liegt bei ca. 100 Minuten.

Meerschweinchen zeigen bei Dosierungen von 0,1-7 mg/kg KGW eine dosisabhängige Wirkungsdauer von 5-20 Minuten. Die ED_{50} beträgt 0,14 mg/kg KGW (104). Nach NEUMANN et al. (137) bewirkt eine Dosierung von 0,004-0,005 mg Carfentanyl/kg KGW und 20-25 mg Etomidat/kg KGW eine durchschnittliche chirurgische Toleranz von 20-25 Minuten. Die Rekonvaleszenz beträgt 1 Stunde.

Beim Kaninchen können mit Etomidat-Gaben von 0,5-12 mg/kg KGW Hypnosezeiten von 5-20 Minuten erzielt werden. Die ED_{50} liegt bei 0,5 mg/kg KGW und die vollständige Erholung bei 10-30 Minuten (99, 104).

Bei der Katze sind experimentell i.v. Dosierungen von 0,125-4,0 mg Etomidat/kg KGW angewandt worden (2, 149, 160, 168). Die Hypnosedauer beträgt nach Applikation von 0,3-0,8 mg/kg KGW 5-10 Minuten.

Beim Hund variieren die Dosierungen je nach Zielsetzung der Untersuchung zwischen 0,5-8 mg Etomidat/kg KGW (100, 134, 183, 186). Die i.v. ED_{50} beträgt 0,48 mg Etomidat/kg KGW und bewirkt eine fünfminütige Sedation (104). Eine i.v. Applikation von 1,5 mg/kg KGW bzw. 3,0 mg/kg KGW kann eine Hypnosedauer von 8-21 Mi-

nuten erzeugen (134).

Nach ERHARDT et al. (51) wird nach i.v. Verabreichung von 1,0 mg Etomidat/kg KGW und 0,005 mg Fentanyl/kg KGW eine chirurgische Toleranz von 5-8 Minuten erreicht. Die Rekonvaleszenzzeit liegt bei 10-20 Minuten. Sowohl in der Einschlafphase, als auch in der Aufwachphase treten jedoch gelegentlich Exzitationen auf. HAMP (80) kann durch Kombination von 1,0 mg Etomidat/kg KGW und 0,00025 mg Carfentanyl/kg KGW nach einer Prämediakation mit 0,312 mg Droperidol/kg KGW eine chirurgische Toleranz von etwa 10-15 Minuten erzielen. Die nachfolgende Aufwachphase dauert ca. 30 Minuten und verläuft exzitationsfrei.

Bei Läuferschweinen können ERHARDT et al. (57) nach i.m. Prämedikation mit 2,0 mg Azaperon/kg KGW zusammen mit 0,02 mg Atropin/kg KGW und einer i.v. Applikation von 1,2 mg Etomidat/kg KGW eine Kurznarkose mit minimalen respiratorischen und kardiovaskulären Einflüssen erreichen. Die chirurgische Toleranz liegt bei 6-8 Minuten, die Gesamtnarkosedauer bei 20-25 Minuten.

Beim Menschen führen Dosierungen von 0,15-0,4 mg/kg KGW zu einer dosisabhängigen Hypnosedauer von 2-10 Minuten (14, 43, 48, 62, 68). Seine fehlende analgetische und muskelrelaxierende Wirkung wird meist durch Kombination mit Morphinderivaten, Benzodiazepinen und Neuroleptika ausgeglichen (73, 88, 115). Etomidat wird in der Humananästhesie nicht nur zur Kurznarkose bzw. zur Einleitung der Anästhesie, sondern auch mittels Dauertropfinfusion zur Aufrechterhaltung einer kontrolliert beatmeten Lachgas/Sauerstoff-Anästhesie eingesetzt (96, 161).

2.2.4. Anwendung von Etomidat und Alfentanil

Beim Meerschweinchen bewirkt nach PFEUFER (150) eine i.p. Gabe von 20,0 mg Etomidat/kg KGW und 0,15 mg Alfentanil/kg KGW eine durchschnittliche chirurgische Toleranz von 20 Minuten. Die Rekonvaleszenz liegt im Mittel bei 85 Minuten.

Beim Kaninchen führt eine i.v. Injektion von 2,0 mg Etomidat/kg KGW und 0,03 mg Alfentanil/kg KGW nach i.m. Prämedikation von 0,25 mg Azaperon/kg KGW zu einer chirurgischen Toleranz von 5-9 Minuten. Die Rekonvaleszenz beträgt etwa 35 Minuten (3).

Eine i.p. Applikation von 5,0 mg Etomidat/kg KGW und 0,2 mg Al-

fentanil/kg KGW bei der Ratte kann nach BUBMANN (15) eine chirurgischen Toleranz von 15-25 Minuten bewirken. Die Rekonvaleszenzzeit erstreckt sich danach über 55-70 Minuten.

ERHARDT et al. (55) und SEILER (165) können beim Hund mit einer i.v. Injektion von 1 mg Etomidat/kg KGW und 0,015 mg Alfentanil/kg KGW eine operationsfähige Anästhesie von durchschnittlich 6 Minuten erreichen. Die ataxiefreie Gehfähigkeit wird nach 20-30 Minuten wieder hergestellt. ERHARDT et al. (58) stellen fest, daß die Kurznarkose von Alfentanil und Etomidat der von Thiamylal* beim Hund überlegen erscheint.

Bei Ziege und Schaf führt laut TONZER (178) die i.v. Gabe von 1,2 mg Etomidat/kg KGW und 0,018 mg Alfentanil/kg KGW im Durchschnitt zu einer chirurgischen Toleranz von 6 Minuten. Die Rekonvaleszenz liegt bei 20 Minuten.

Beim Kalb kann nach LIMMER (122) mit einer i.v. Dosierung von 1,69 mg Etomidat/kg KGW und 0,02 mg Alfentanil/kg KGW eine chirurgische Toleranz von etwa 8 Minuten erzielt werden. Die Rekonvaleszenz beträgt hier etwa 24 Minuten.

* Surital^R, Fa Parke Davis

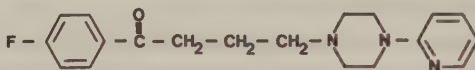
2.3. Azaperon (R 1929 Janssen)

Azaperon ist ein stark wirkendes Neuroleptikum aus der Reihe der Butyrophenone.

2.3.1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Die chemische Bezeichnung von Azaperon ist 4 Fluor-4,4 - (2-pyridil)-1-piperazinyl-butyrophenon.

Summenformel, Molekulargewicht und Strukturformel lauten:



Azaperon:

$C_{19}H_{22}FN_3O$

MW 327,3

Die Grundsubstanz des Azaperon ist ein geschmackfreies, amorphes oder kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt von ca 90°C. In organischen Lösungen ist es gut löslich (91, 126). Ein Milliliter der handelsüblichen Injektionslösung * (1 Stechampulle=20, 50 oder 100ml) enthält 40mg Azaperon.

2.3.2. Pharmakologie

2.3.2.1. Wirkungsstärke, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Nach NIEMEGEREERS (138) gilt Azaperon bei Maus, Ratte, Hund und Schwein als stark wirkendes Neuroleptikum mit ausgeprägten sedierenden und nicht analgetischen Eigenschaften.

Die Wirkung setzt nach einer i.m. Applikation dosisunabhängig in

* Stresnil^R, Fa. Janssen

3-10 Minuten ein (120, 145). Der maximale Sedierungseffekt ist dosisabhängig in 15-30 Minuten erreicht und hält 60-120 Minuten in gleichbleibender Stärke an. Danach folgt eine bis zu 6 Stunden anhaltende Nachschlafphase (8). Die Induktions- und Aufwachphase werden durch unruhige Umgebung negativ beeinflusst (120).

2.3.2.2. Wirkungsmechanismus

Neuroleptika hemmen die Impulsübertragung an den Synapsen, die physiologisch durch aromatische Monoamine wie Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, Histamin, Acetylcholin und Dopamin erfolgt. Im EEG läßt sich vorwiegend eine Dämpfung des rostralen Teils der *Formatio reticularis* nachweisen (67). So wirken Phenothiazin- und Butyrophenonderivate vermutlich direkt durch eine Affinität zu den postsynaptischen Rezeptoren oder indirekt durch Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme der Neurotransmitter (67). Azaperon ist strukturell der Gamma-Aminobuttersäure ähnlich, die physiologisch als inhibierender Transmitter die Impulsübertragung postsynaptisch verhindert (138, 173). Somit wird die *Formatio reticularis* gegen afferente Sinnesreize aus der Peripherie abgeschirmt. Die Folge ist eine Einschränkung der Reaktionsfähigkeit, der Spontanmotorik und eine Anxiolyse. Da die Großhirnrinde unbeeinflusst bleibt, sind die Stell- und Haltere reflexe dosisunabhängig erhalten. Die Tiere sind für starke äußere Reize sensibilisiert (67, 82).

2.3.2.3. Pharmakokinetik

Azaperon wird nach i.m. Injektion schnell und gut resorbiert. Die Verteilung im Organismus erfolgt, wie bei allen Neuroleptika, durch Bindung an Plasmaproteine. Die höchsten Konzentrationen werden in Nieren, Leber und Lunge gefunden (82). HEYKANTS et al. (91) können 4 Stunden p.i. in Geweben nur noch geringe Konzentrationen des radioaktiv markierten Azaperon unmetabolisiert vorfinden. Nach 16 Stunden kann weder an der Injektionsstelle, noch im Organismus radioaktiv markiertes Azaperon nachgewiesen werden. Azaperon wird vorwiegend in der Leber mittels oxidativer Dealkylierung in mehrere pharmakologisch inaktive Metabolite biotrans-

formiert (91, 138). Die Elimination der Metabolite des Azaperon erfolgt bis zu 60% innerhalb 24 Stunden durch biliäre Exkretion bzw. Kot, der Rest durch renale Exkretion (82, 138).

2.3.2.4. Wirkungen auf Organsysteme und Körperfunktionen

2.3.2.4.1. Wirkungen auf das vegetative Nervensystem

Das Neuroleptikum Azaperon beeinflusst das autonome Nervensystem sehr umfangreich in unterschiedlicher Stärke. Die alpha-sympatholytischen Effekte der Neuroleptika sind meist wesentlich stärker als antihistaminoide, antiemetische oder parasympholytische Wirkungen. Bei dezerebrierten Katzen wird eine starke sympathische Erregung ("Schein-Wut") schon mit subklinischen Dosen eines Phenothiazinderivats verhindert (67). Die Acetylcholinwirkung wird erst durch höhere Neuroleptikadosierungen gehemmt. Azaperon wirkt, wie alle Neuroleptika, den Histamin- und Serotonineffekten entgegen, worauf die antiallergische Wirkung dieser Stoffe beruht (67, 82)(s. Kap.2.3.2.4.4.). Nach MARSBOOM und SYMOENS (126) ist die Anti-Schock-Wirkung des Azaperon 60mal größer und die adrenergische Wirkung 20 mal geringer als die der Phenothiazine. Azaperon antagonisiert das zentralstimulierende Weckamin Amphetamin und wirkt bei Hund und Katze dem Emetikum Apomorphin entgegen. Die konvulsive Wirkung des Strychnin und anderer Konvulsiva wird dagegen nicht beeinflusst (67, 82). Gleichzeitig hemmt Azaperon das Temperaturregulationszentrum, wodurch es zu einem Körpertemperaturabfall über mehrere Stunden hinweg kommen kann. In Kombination mit anderen zentralwirksamen Pharmaka (Babitude, Morphinderivate, Steroidnarkotika) werden nicht nur die sedativen bzw. analgetischen Effekte der Pharmaka, sondern auch der Einfluß auf das autonome Nervensystem potenziert.

2.3.2.4.2. Wirkungen auf das respiratorische System

Nach i.m. Applikation von Azaperon bei Schwein und Hund steigt die Atemfrequenz initial an, fällt dann jedoch während der maximalen Wirkungsdauer ab (71, 145). Die Atemtiefe nimmt gleichzeitig an Intensität zu, was mit einem Abfall von arteriellem Koh-

lendioxid-Partialdruck einhergeht (24, 120). Ähnliche Ergebnisse liegen bei Untersuchungen an Hunden mit anderen Butyrophenonderivaten vor (101). Nach BOLLWAHN (8) hängt die Atemfrequenz von der Ausgangssituation des Tieres ab. Ist das Schwein aufgeregt, bewirkt Azaperon eine Tachypnoe, beim ruhigen Tier hingegen kommt es zur Atemdepression.

2.3.2.4.3. Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Die Kreislaufregulation wird von Azaperon sowohl zentral als auch peripher negativ beeinflusst (67, 82). Die Ursache der kardiovaskulären Depression ist nach HAPKE und PRIGGE (81) die Hemmung adrenerger α -Rezeptoren, sowie die negativ inotrope Wirkung am Herzen, die bei Ratte, Hund und Katze nachzuweisen ist. Durch die periphere Vasodilatation und die Herabsetzung der Herzförderleistung bis zu 50% kommt es zu einer Hypotonie.

Auch beim Schwein bewirkt Azaperon eine Senkung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens um 10-30% (120, 145). Wegen der zusätzlichen peripheren Vasodilatation fällt der mittlere Blutdruck bis auf 70% der Ausgangswerte ab (8, 24). Eine Prämedikation mit Atropin vor bzw. nach der Azaperongabe bewirkt nach BUNTENKÖTTER (16) eine Tachykardie, während eine Simultanverabreichung beider Pharmaka nur geringen Herzfrequenzanstieg verursacht.

2.3.2.4.4. Wirkung auf den Histaminspiegel

Butyrophenonderivate und andere Neuroleptika wirken in unterschiedlicher Stärke den Histamin- und Neurotransmittereffekten entgegen (67, 82).

Nach MARSBOOM und SYMOENS (126) ist die Anti-Schock-Wirkung des Azaperon stärker als die der Phenothiazine und die des Haloperidol als schwächer einzustufen. GREENE (76) kann mit Droperidol eine Hemmung der Histaminwirkung am isolierten Meerschweinchenherzen nachweisen. Ebenso können THEOBALD et al. (176) die durch Histamin provozierte Hypotonie bei der Katze sowie Bronchospasmen beim Meerschweinchen mit Haloperidol reduzieren. Bei der Ratte können FJALLAND und BOECK (65) nach chronischer Verabreichung von Haloperidol eine signifikante Erniedrigung der Histaminkonzentra-

tion im Hypothalamus registrieren. Untersuchungen von HÜBNER (98) dagegen ergeben, daß i.m. Applikationen von Azaperon beim Kaninchen eine signifikante Erhöhung des Histaminspiegels bewirkt. Dieser Effekt wird allerdings nicht als Histaminfreisetzung, sondern als Histaminrezeptorenblockade interpretiert.

2.3.2.5. Toxizität und Sicherheitsbreite

Bei Ratten ist die akute Toxizität des Azaperon sehr gering. Die LD_{50} liegt etwa 2 mal höher als die des Propionylpromazin. Der Sicherheitsindex ist sehr hoch und liegt ungefähr bei 1000 (91, 138).

2.3.2.6. Nebenwirkungen

Bei Katzen und anderen Spezies rufen höhere Dosierungen von Phenothiazin- und Butyrophenonderivaten parkinsonähnliche Symptome hervor, die sich durch Akinesie, Rigor, Tremor und Verharren in unphysiologischer Körperhaltung äußern (67). Der Verlust einer spinalen Motorikkontrolle ist auf Dopaminverarmung zurückzuführen (67, 82).

Besonders beim Schwein, aber auch bei Pferd und Hund werden in der Einschlafphase paradoxe Reaktionen beobachtet, die sich in Erregungszuständen, Ruderbewegungen und Speichelfluß äußern (24, 120). Andere Autoren berichten über das Auftreten solcher Effekte beim Schwein erst in höheren Dosierungsbereichen, die beim Eber gleichzeitig mit Penisvorfall einhergehen (37, 81).

2.3.3. Anwendung von Azaperon

Beim Schwein wird Azaperon zur Streßprophylaxe (Transporte, Rangordnungskämpfe, Kannibalismus) und zur Therapie des Ferkelfresens durch die Muttersau eingesetzt (8, 173). Die Dosierungen betragen 0,5 mg/kg KGW i.v., 1,0 mg/kg KGW i.p. und 1-2 mg/kg KGW i.m. .

Für die Allgemeinanästhesie des Schweines wird Azaperon mit Hypnotika wie Metomidat oder Etomidat kombiniert. Die Dosierungen von Metomidat betragen 2-4 mg/kg KGW i.v. oder 10-15 mg/kg KGW

i.p. (8, 16). Die chirurgische Toleranz dauert 30-45 Minuten. Die Etomidatdosierung beträgt nach ERHARDT et al. (57) 1,2 mg/kg KGW i.v.. Hierbei wird nach zusätzlicher Atropinprämedikation eine operationsfähige Anästhesiedauer von 6-8 Minuten erzielt. Andere Autoren berichten über i.p. Applikation von Etomidat (1, 86, 152).

Beim Pony bewirkt die Kombination von 0,2-0,8 mg Azaperon/kg KGW i.m. und 3,5 mg Metomidat/kg KGW i.v. eine Kreislauf- und atemungsstabile Anästhesiedauer von 20-30 Minuten (95).

Nach ERHARDT et al. (56) bewirkt beim Hund eine i.m. Prämedikation subklinischer Dosen von 0,25 mg Azaperon/kg KGW eine Reduktion der Exzitationsrate beim Aufwachen aus der Etomidat-Alfentanil-Kurzsnarkose, ohne prä- oder postanästhetisch somnolent bzw. sedativ zu wirken. Nach GERBIG (71) ist Azaperon in einer Dosis von 2 mg Azaperon/kg KGW i.m. zur Sedation des Hundes geeignet.

Die subklinischen i.m. Dosen von 0,25 mg/kg KGW lassen auch beim Kaninchen, als Prämedikation zur Etomidat-Alfentanil-Kurzzeithypnoanalgesie, ähnliche, positive Ergebnisse erkennen (3).

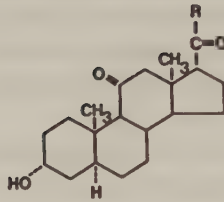
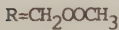
Die für die Katze übliche Dosierung einer Sedation beträgt 0,25-0,5 mg Azaperon/kg KGW i.v. oder 1-5 mg/kg KGW i.m..

2.4. Alphaxalon und Alphadolon (CT 1 341 Glaxo)

Alphaxalon und Alphadolon sind Pregnandione mit anästhetischen Eigenschaften, die besonders gut für Katzen zur Kurzsnarkose und Narkoseeinleitung geeignet sind.

2.4.1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Die chemische Bezeichnung des Alphaxalon (Steroid I) ist 3 alpha-Hydroxy-5alpha-pregnan-11,20-dion und die des Alphadolonacetat (Steroid II) 21-Acetoxy-3alpha-hydroxy-5alpha-pregnan-11,20-dion. Die Strukturformel der beiden Steroide lauten (20):

AlphaxalonAlphadolon

Die handelsübliche Lösung ist eine klare, leicht visköse, blutisotone Flüssigkeit von nahezu neutralem pH-Wert. Der Schmelzpunkt liegt bei 170-180°C. Beide Substanzen sind in einem 20%igen Lösungsvermittler (Cremophor EL) einer 0,25%igen Kochsalzlösung gelöst. Ein Milliliter der Injektionslösung* enthält 12 mg Totalsteroid, wobei 9 mg auf Alphaxalon und 3 mg aus Alphadolonacetat entfallen. Letzteres hat nur etwa die Hälfte der anästhetischen Aktivität des Ersteren und ist nur aus Gründen der besseren Lipidlöslichkeit beigemischt (20).

Cremophor EL, auch als Mizellophor bekannt, ist ein nichtionogener, oberflächenaktiver Emulgator, der zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit von lipophilen Lösungen dient und sich gut mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnen läßt (124, 187).

2.4.2. Pharmakologie

2.4.2.1. Wirkungsstärke, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

CHILD et al. (20) berichten, daß die anästhetische Aktivität des Alphaxalon/Alphadolon bei Mäusen und Ratten etwas geringer ist als bei Kaninchen, Affen, Katzen und Hunden. Die Analgesie, Sedation und Muskelrelaxation sind dosisabhängig und als gut zu bezeichnen.

Der Verlust des Bewußtseins, der Halte- und Stellreflexe erfolgt

* Althesin^R, Saffan^R, Aurantex^R, Fa. Glaxo

nach i.v. Applikation in wenigen Sekunden und entspricht etwa der Zirkulationszeit des Anästhetikums bis zum Gehirn. Die durchschnittliche i.v. ED₅₀ wird bei der Maus mit 1,8 mg/kg KG angegeben und liegt bei den anderen Tierspezies noch unterhalb dieser Dosis (21, 34).

Die Beziehung zwischen Dosis und Wirkung ist direkt proportional. Niedrige Dosierungen bewirken lediglich eine Sedation bzw. Hypnose, höhere Dosierungen können alle vier Narkosestadien erzeugen (79). CHILD et al. (20, 21) und DAVIS und PEARCE (34) verabreichen bei Mäusen, Ratten und Katzen successiv über 3 Stunden die Hälfte der i.v. Einleitungs-dosis sobald der Zwischenzehenreflex bei Katzen bzw. Stellreflex bei Mäusen und Ratten wiederkehrt. Die Zeitintervalle bis zur Wiederauslösbarkeit der Reflexe sind bei allen Tieren nahezu identisch. Die Tatsache, daß Alphaxalon/Alphadolon beim Tier nicht kumulativ wirkt, macht auch eine Aufrechterhaltung der Anästhesie mittels Dauertropfinfusion möglich (11, 79).

2.4.2.2. Wirkungsmechanismus

SELYE (166) stellt während einer Untersuchung über die Effekte einer Überdosierung verschiedener Steroidhormone fest, daß die Steroide bzw. ihre Metabolite nach i.p. Verabreichung bei Ratten anästhetische Aktivitäten entwickeln.

Neuroendokrinologische Untersuchungen an Ratten ergeben, daß die Wirkungen von Alphaxalon/Alphadolon auf Interaktionen an den synaptischen Membranstrukturen beruhen (64). Neurophysiologische Studien an Katzen zeigen, daß die Neocortexaktivität der beiden Steroide gleich der der Barbiturate ist und diese deshalb der Klasse der Hypnotika zuzuordnen sind (114). Nach BIMAR und LEPOULEUF (6) sind die Neocortexpotentiale im EEG proportional zu der injizierten Dosis modifiziert. Die Stimulation der neokortikalen Strukturen ist ebenfalls mit Amplitudenerhöhung und Frequenzzunahme der Wellen im Mesencephalon charakterisiert. Dies bedeutet, daß die vegetativen Zentren der *Formatio reticularis* mit beeinflußt werden.

2.4.2.3. Pharmakokinetik

Die Invasion von Alphaxalon/Alphadolon vom Resorptions- zum Wirkungsort erfolgt, dank relativ niedriger Plasmaproteinbindung, sehr rasch (22). Die Proteinbindung ist jener von Progesteron ähnlich und beträgt 20-40%, wobei die des Alphaxalon die höhere ist (22, 112). Obwohl die Verteilung in gut durchblutete Organe und somit für eine schnelle Evasion aus dem Gehirn für die Anästhesiedauer von Bedeutung ist, steht die Biotransformation der beiden Pregnandione im Vordergrund (18, 22).

Die Speicherung erfolgt in Leber und Niere, nicht dagegen im Körperfett (18, 118). Nach CHILD et al. (22) findet die Metabolisierung bei der Ratte vorwiegend durch Glucoronidierung in der Leber statt. Die Halbwertszeit von Alphaxalon/Alphadolon beträgt bei der Katze durchschnittlich etwa 3,5 Minuten, bei der Ratte etwa 7 Minuten und ist nach NOVELLI et al. (146) von der Funktionsfähigkeit der Leber abhängig.

Die Elimination der beiden Steroide erfolgt bei der Ratte zu 60-70% mittels biliärer Exkretion und der Rest in konjugierter Form auf dem renalen Wege (18, 22). CARD et al. (18) stellen bei Ratten fest, daß die Hauptmenge der radioaktiv markierten Steroide bereits eine Stunde nach der i.v. Injektion aus den Körperorganen verschwunden und im Lumen des Darmkanals sowie der Harnblase nachweisbar ist.

2.4.2.4. Wirkungen auf Organsysteme und Körperfunktionen

2.4.2.4.1. Wirkungen auf das vegetative Nervensystem

Bei der Katze bewirkt Alphaxalon/Alphadolon eine dosisabhängige, präganglionäre Dämpfung der Sympathikusaktivität, die zentral durch Depression des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata verursacht wird (157). DODDS und TWISSEL (39) sowie CHILD et al. (23) stellen fest, daß die Reflextachykardie, die nach Applikation niedriger Dosen der beiden Pregnandione entsteht, durch Adrenergika beseitigt werden kann. Dieser Effekt läßt sich mit Cholinergika nicht erzeugen. Eine hohe Dosis bewirkt zusätzlich eine Vagolyse und durch die Depression der Barorezeptoren bleibt

eine Kreislaufantwort auf Adrenalingaben wirkungslos.

Während bei Schaf und Mensch ähnliche Wirkungen des Alphaxalon/-Alphadolon auf das Vegetativum beobachtet werden (17, 181), wird beim Kaninchen dagegen eine Zunahme des Sympathikotonus und eine Depression der Vagusaktivität sowie der Barorezeptoren festgestellt.

2.4.2.4.2. Wirkungen auf das respiratorische System

Die beiden Steroide haben nach Meinung vieler Autoren (38, 79) bei der Katze nur geringen direkten Einfluß auf die Atmung. CHILD et al. (20, 23) berichten von einer anfänglichen dosisabhängiger Atemdepression, die noch während der Schlafphase ihre Ausgangswerte erreicht und kurzzeitig eine Hyperventilation verursachen kann.

HALL (79) sowie MIDDLETON et al. (130) können keine signifikanten Änderungen der Blutgase registrieren, lediglich der $p\text{CO}_2$ steigt während der Anästhesie minimal an.

Sowohl beim Menschen, als auch bei anderen Tierspezies können ebenfalls keine wesentlichen Störungen der Respiration beobachtet werden (27, 29, 30, 177).

Über einen indirekten negativen Einfluß der Alphaxalon/Alphadolon-Lösung auf den Atmungsapparat wird im Zusammenhang mit der Histaminfreisetzung berichtet (s. Kap. 2.4.2.4.5 und 2.4.2.6).

2.4.2.4.3. Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Nach der intravenösen Verabreichung von Alphaxalon/Alphadolon fällt bei der Katze und anderen Tierspezies der arterielle Blutdruck dosisproportional ab und die Herzfrequenz steigt nahezu synchron an (23, 39, 90).

Nach SAPTHAVICHAIKUL et al. (157) ist bei der Katze die Hypotonie eine Folge der peripheren Vasodilatation. Die Tachykardie entsteht dann reflektorisch durch Stimulation der Pressorrezeptoren (39, 79).

Andere Autoren sind der Meinung, der Blutdruckabfall beruhe auf einem negativ inotropen Effekt der beiden Steroide (66, 74, 148, 181).

Nach DOENICKE et al. (41) ist die Hypotonie, die beim Menschen nach Einleitung mit Alphaxalon/Alphadolon entsteht, eine Folge der Histaminfreisetzung. Sie wird auch bei Katze, Hund und anderen Tierarten beschrieben (40, 66, 124, 130).

Beim Kaninchen steigt dagegen nach BLAKE und KORNER (7) der mittlere arterielle Blutdruck geringgradig an. Sie vermuten, daß entweder die vagale Depression oder der Anstieg des gesamten peripheren Widerstandes daran beteiligt sind.

2.4.2.4.4. Wirkungen auf das endokrine System

Mit Alphaxalon/Alphadolon lassen sich bei Kaninchen, Mäusen und Ratten keine Einflüsse auf gestagene, östrogene, androgene sowie gluco- und mineralcorticoide Wirkungen erzielen (21). Lediglich bei der Maus können leichte antiöstrogene Eigenschaften beobachtet werden.

Reproduktionsuntersuchungen bei Kaninchen, Mäusen und Ratten können trotz täglicher Applikation, in den Phasen vor, bzw. kurz nach der Konzeption, sowie während der gesamten Gravidität, kein Verwerfen oder Mißbildungen hervorbringen. Wachstums- und Fertilitätsstörungen sind bei den Nachkommen nicht festgestellt worden (11, 21).

Nach FINK et al. (64) benötigen männliche Ratten im Gegensatz zu weiblichen Ratten bis zum Verlust des Stellreflexes das 4fache der Injektionsmenge. Durch Ovariohysterektomie, Kastration und Hormonsubstitution bei beiden Geschlechtern bestätigen sie, daß die anästhetische Aktivität der beiden Steroide von der Östrogenkonzentration im Organismus abhängig ist.

2.4.2.4.5. Wirkung auf den Histaminspiegel

Der Lösungsvermittler von Alphaxalon/Alphadolon, das Cremophor EL, kann bei Mensch und Tier anaphylaktische Reaktionen bewirken. Sie werden durch Freisetzung von Histamin und histaminähnlichen Substanzen verursacht (4, 5, 49, 156, 182). Die unterschiedliche Symptomatik der Histaminliberation beruht auf der Tatsache, daß der Histamingehalt des gleichen Organs von Tierart zu Tierart und des gleichen Individuums von Organ zu Organ variiert (125).

Histamin bewirkt bei Nagern und Kaninchen eine Vasokonstriktion, bei Katze, Hund, Schwein und Mensch dagegen in unterschiedlicher Stärke eine Vasodilatation (123, 124). Die höchsten Histaminkonzentrationen kommen im Verdauungsapparat, Atmungsapparat und in der Haut vor (125).

Nach WIRTH und HOFFMEISTER (187) sowie LORENZ et al. (124) treten beim Hund nach i.v. Gabe von Cremophor EL bereits ab 160 mg/kg KGW allergische Erscheinungen auf. Katzen und Affen weisen erst in Größenordnungen von 400-500 mg/kg KGW anaphylaktoide Symptome auf und bei Nagern sind auch mit Dosierungen bis zu 1000 mg/kg KGW keine Überempfindlichkeitsreaktionen auslösbar.

Nach WATKINS (182) beruht die Anaphylaxie entweder auf früherer Exposition mit dem Antigen, die unter Mitbeteiligung der Ig E-Antikörper zu einer Exocytose der Mastzellengranula führt, oder aber auf einer Aktivierung des Komplementsystems, das eine Mastzellendegranulation bzw. eine Lysis der Mastzelle verursacht.

2.4.2.5. Toxizität und Sicherheitsbreite

Akute Toxizitätswerte werden nach i.v. Applikationen von Alphaxalon/Alphadolon bei der Maus mit einer LD₅₀ von 54,7 mg/kg KGW, bei der Ratte mit 60,0 mg/kg KGW und beim Kaninchen mit 13,2 mg/kg KGW angegeben (11, 20, 75). Bei der Katze liegt die i.v. LD₅₀ nach CHILD et al. (20) bei 32,4 mg/kg KGW. Untersuchungen an neugeborenen Mäusen und Ratten zeigen, daß die LD₅₀ um das 10-20fache, verglichen mit Ausgewachsenen, erniedrigt ist (77).

Untersuchungen auf subakute Toxizität zeigen nach täglicher Verabreichung der Steroidlösung über 7-10 Tage bei Katze und Kaninchen keine makroskopischen oder histologischen Veränderungen. Bei der Maus kann lediglich ein geringgradiger Anstieg der perivaskulären Lymphozyten und bei der Ratte eine leichte Senkung der Thymus-Lymphozyten beobachtet werden (11, 77).

Der therapeutische Index (LD₅₀/ED₅₀) wird nach CHILD et al. (20) bei der Maus mit 30,6 angegeben (20).

Unabhängig von der Höhe der Dosis können histologisch weder bei Katzen, denen Alphaxalon/Alphadolon i.v. verabreicht wird, noch bei Kaninchen, denen das Steroidgemisch i.a. in die Ohrzentralarterie injiziert wird, irgendwelche Gefäßschäden nachgewiesen wer-

den (20).

2.4.2.6 Nebenwirkungen

Im Vordergrund der unerwünschten Wirkungen stehen bei Mensch und Tier die bereits erwähnte Histaminfreisetzung und die damit hervorgerufenen Reaktionen.

Bei der Katze äußern sie sich dosisabhängig in Form von Hyperämien und Ödemen an Ohren, Lippen und Pfoten, die häufig mit einem Juckreiz vergesellschaftet sind (40). Neben der kardiovaskulären Depression stellen die Kehlkopfödeme, Laryngo- und Bronchospasmen ein Problem bei der Intubation und Inhalation dar. Nicht selten ist (130) das Lungenödem die Ursache für tödlich verlaufende Nar-kosen (138). Nach DODMAN (40) ist bei der Katze nicht nur die Dosirate, sondern auch die Injektionsgeschwindigkeit für die Schwere der anaphylaktoiden Reaktion von Bedeutung.

Da die anaphylaktoiden Reaktionen beim Hund nach intravenöser Verabreichung von Cremophor EL in der Regel durch einen dramatischen Verlauf charakterisiert sind, ist die Verabreichung von Pharmaka mit dem Lösungsvermittler Cremophor EL, zumindest ohne Prämedikation, beim Hund kontraindiziert (70, 187).

Beim Menschen werden nach Histaminfreisetzung Erytheme, Quaddeln, Magensafthypersekretion, Euphorie, Kopfschmerzen, Arrhythmie, Tachykardie, Hypotonie, Bronchospasmen und diverse andere Effekte beobachtet, die bis zum anaphylaktoiden Schock führen können (41, 46, 49).

Ein schwerwiegender, nicht histaminbedingter Nachteil ist das häufige Auftreten von Hyperästhesien, die mit Exzitationen in der Aufwachphase einhergehen. Diese äußern sich bei allen Tierarten in Form von unkontrollierten Ruderbewegungen, Muskelzuckungen, Opisthotonus und anderen tonisch-klonischen Muskelkontraktionen (29, 60, 70, 135, 181). Weitere Nebenwirkungen, wie Husten, Niesen, Salivation, Miktion, Defäkation, Vomitus und Hypothermie werden während der Anästhesie- bzw. Aufwachphase wiederholt beobachtet.

Zum Schutz des Vegetativums und zur Unterdrückung der Nebenwirkungen werden bei Mensch und Tier Parasympatholytika, Antihistaminika, Neuroleptika und Tranquilizer als Prämedikation verab-

reicht.

2.4.3. Anwendung von Alphaxalon/Alphadolon

Bei der Katze wird zur i.v. Einleitung eine Dosis von 6,0-9,0 mg/kg KGW der beiden Pregnandione empfohlen (69, 135). Die Injektion soll langsam erfolgen und eine Applikationsrate von 1,2 mg/kg/sec nicht überschreiten (39). Der Verlust des Bewußtseins erfolgt in 6-8 Sekunden. Das Toleranzstadium dauert etwa 8-10 Minuten (23, 60). Die Aufrechterhaltung der Anästhesie kann mit repetitiven Dosen von 3 mg/kg KGW oder mit einer Dauertropfinfusion von 0,24 mg/kg /min bzw. mit Inhalationsnarkotika fortgesetzt werden (38, 60, 79). Die Aufwachphase, die in ruhiger Umgebung stattfinden sollte, dauert durchschnittlich eine Stunde. Die vollständige Rekonvaleszenz wird in der Regel nach 2-3 Stunden erreicht (135, 159).

Ängstlichen und unkooperativen Katzen kann die Injektionslösung i.m. appliziert werden. Die Dosierung richtet sich nach dem erwünschten Effekt. Die Injektion muß tief in den Muskel erfolgen (23, 60). Die Resorptionszeit dauert 5-7 Minuten und eine Dosis von 9 mg/kg KGW bewirkt eine leichte Sedation für eine Dauer von 4-6 Minuten. 12 mg/kg KGW bewirkt bereits eine tiefe Sedation für 10-15 Minuten und 16-18 mg/kg KGW rufen eine chirurgische Toleranz für 10 Minuten hervor, gefolgt von einer Aufwachphase über 1-2 Stunden (69, 136).

Eine Prämedikation mit Atropin (0,1 mg/kg KGW) und Diazepam (1-2 mg/kg KGW) bzw. Azepromazin (0,05-0,1 mg/KG KGW) wird empfohlen (83, 135, 159, 172). In der Aufwachphase applizieren CURTIS und EVANS (31) Doxapram* (7,5 mg/kg KGW), um sie durch Erhöhung des Atemminutenvolumens zu verkürzen.

Nach GREEN et al. (75) ist bei Nagetieren eine i.m. bzw. i.p. Applikation von Alphaxalon/Alphadolon nicht effektiv genug, da die benötigten Volumina und unterschiedlichen Resorptionszeiten die Anästhesie nicht steuerbar machen. Sie empfehlen bei Mäusen, Hamstern, Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen eine i.v. Richtdosis von 10-14 mg/kg KGW. Das Toleranzstadium dauert je nach Dosis 8-12 Minuten, die Rekonvaleszenz 2-3 Stunden (20, 34).

COOPER und FRANK (26) bevorzugen bei Hühner- und Raubvögeln eine

i.v. Applikation von 10 mg/kg KGW, die zu einer Anästhesiedauer von 10-15 Minuten und einer Aufwachphase von ungefähr 1 Stunde führt. Sie sind der Meinung, daß die Steroidnarkose eine echte Alternative zu der Metomidatnarkose darstellt. Beim Wellensittich kann nach einer Applikation von 30-36 mg/kg KGW in den M. pectoralis eine belastbare Kurznarkose von wenigen Minuten erzeugt werden (32). Wegen der auftretenden Hypothermie sollten die Vögel in adäquater Umgebungstemperatur gehalten werden.

Die i.v. Einleitungsdosis der beiden Pregnandione wird bei kleinen Wiederkäuern mit 2,2-3,0 mg/kg KGW angegeben (27, 66). Die Anästhesie dauert durchschnittlich 8-10 Minuten, die Aufwachphase 20-30 Minuten. Beim Schaf können HALL (78) und WATERMAN (181) mittels Dauertropfinfusion von 0,22-0,24 mg/kg KGW/min die chirurgische Toleranz über Stunden aufrechterhalten.

Nach COX et al. (29) bewirkt beim Schwein die i.m. Injektion von Alphaxalon/Alphadolon nach 5 Minuten eine tiefe Sedation für eine Dauer von ca 10 Minuten. Die i.v. Verabreichung von 2-3 mg/kg KGW nach einer i.m. Prämedikation mit Azaperon (4 mg/kg KGW) führt zu einer durchschnittlichen Anästhesiedauer von ca. 10 Minuten. Die Qualität der Narkose- und Aufwachphase wird als exzellent bezeichnet. Ohne Prämedikation erzielt HALL (78) mit 6 mg/kg KGW ein etwa gleich langes Toleranzstadium, aber die Aufwachphase ist mit Exzitationen verbunden.

BOULAY (10) hält die Warnung vor der Kontraindikation von Alphaxalon/Alphadolon beim Hund für übertrieben. Er berichtet über gute Erfahrungen mit einer i.v. Dosis von 1,2-1,8 mg/kg KGW, die mit Atropinprämedikation erfolgt. Ähnlich gute Anästhesieeigenschaften werden mit einer i.v. Dosis von 2,4 mg/kg KGW nach einer i.m. Azepromazin-Prämedikation (0,05 mg/kg KGW) erzielt (29). NEMECEK et al. (136) wählen Diazepam (0,25 mg/kg KGW) zur Prämedikation und eine i.v. Dosis von Alphaxalon/Alphadolon von 2 mg/kg KGW. Sie erzielen eine gute operationsfähige Anästhesie von etwa 10 Minuten, die aber von Exzitationen und histaminoiden Reaktionen in der Aufwachphase begleitet ist.

Beim Menschen liegt die intravenöse Einleitungsdosis der Steroidlösung Alphaxalon/Alphadolon in Größenordnungen von 0,6-1,8 mg/kg KGW (19, 30, 132, 151). Die Anwendung erfolgt nach Prämedikation von Atropin, Diazepam, Droperidol und/oder in Kombination mit an-

deren Pharmaka wie Fentanyl und Etomidat. Die Aufrechterhaltung der Narkose kann mit Inhalationsnarkotika fortgesetzt werden oder mit Dauertropfinfusion von 0,018–0,036 mg/kg KGW/min als Ergänzung der Lachgas/Sauerstoffnarkose (164).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Zielsetzung und Versuchsanordnung

Ziel der eigenen Untersuchungen ist eine optimale Dosis der Kombination von Etomidat und Alfentanil bei der Katze zu bestimmen, die den Anforderungen der Kurznarkose entsprechen. Diese Kurzzeithypnoanalgesie soll klinisch mit der bereits in der Katzenpraxis eingeführten Steroidkurznarkose verglichen werden. Da die Etomidat/Alfentanil-Kombination beim Hund und anderen Spezies (3, 122, 150, 165) relativ hohe Exzitationsraten aufweist und diese unerwünschte Wirkung auch für die Alphaxalon/Alphadolon bei der Katze bekannt ist (40, 135), werden beide Kurzzeitanästhesiemethoden mit und ohne Prämedikation von subklinischen Dosen Azaperon untersucht.

Im Untersuchungsabschnitt 1 wird die niedrigste Dosierung von Alfentanil- und Etomidat ermittelt, die zur belastbaren chirurgischen Toleranz von 5-10 Minuten führt.

Im Untersuchungsabschnitt 2 werden die klinischen Parameter der ermittelten Dosis von Alfentanil/Etomidat und von Alphaxalon/Alphadolon untersucht und beide Kurznarkosen sowohl mit, als auch ohne Azaperon- Prämedikation verglichen.

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Probanden

Die Anästhesieuntersuchungen werden an gemischtrassigen Katzen beiderlei Geschlechts, teilweise kastriert bzw. sterilisiert, mit Körpergewichten zwischen 2 und 6 kg ($x = 3,95$) und unterschiedlichen Altersstufen von 1/2 bis 4 Jahren ($x = 1,5$) durchgeführt.

Die Dosisbestimmung werden in Untersuchungsabschnitt 1 ($n=24$) an 6 Tieren und die Vergleichsuntersuchungen ($n=52$) an 13 Tieren durchgeführt. Dabei erfolgen alle Untersuchungen in randomisierter Reihenfolge.

3.2.2. Injektionslösungen

Als Injektat werden die handelsüblichen Injektionslösungen von Etomidat (Hypnomidate^R) und Alfentanil (Rapifen^R) im Verhältnis 1,0 mg:0,015 mg gemischt und unverdünnt appliziert. Die gebrauchsfertige Injektionslösung von Azaperon (Stresnil^R) wird mit physiologischer Kochsalzlösung 1:20 verdünnt, so daß 1ml 2,0 mg Azaperon enthält. Die Injektionslösung von Alphaxalon und Alphadolon (Aurantex^R), die in 1ml 12,0 mg Totalsteroid beinhaltet, wird unverdünnt verabreicht.

3.2.3. Dosierung und Applikation

3.2.3.1. Untersuchungsabschnitt 1

In dieser Voruntersuchung wird eine optimale Dosis der Etomidat/Alfentanil-Kombination (Et/Af) bei der Katze ermittelt. Die Ermittlung erfolgt in 4 gestaffelten Dosierungsreihen (1.1, 1.2, 1.3, 1.4).

Sie wird in der Versuchsreihe 1.1 mit einer für den Hund (59) vorgeschlagenen Dosierung begonnen und über 3 Stufen bis zur 2,5 fachen Dosierung (ohne Azaperon-Prämedikation) erprobt.

Vr	1.1	1.2	1.3	1.4
n	6	6	6	6
Dosis (mg/kg KGW)	1,0 Et/	1,5 Et/	2,0 Et/	2,5
Et/				
	0,015 Af	0,0225 Af	0,03 Af	0,0375
Af				

3.2.3.2. Untersuchungsabschnitt 2

Der Hauptversuch wird in 4 Versuchsreihen (2.1, 2.2, 2.3, 2.4) eingeteilt. In der Versuchsreihe 2.1 wird die ermittelte optimale Dosis klinisch geprüft und diese in der Versuchsreihe 2.2 mit subklinischer Azaperon-Prämedikation (Az) untersucht (56). In der Versuchsreihe 2.3 wird eine Dosis von Alphaxalon/Alphadolon-Kom-

bination (Ax/Ad) gewählt, die ein etwa gleich langes Toleranzstadium erzeugt wie die ermittelte Dosis von Et/Af (20, 60, 79). Entsprechend der Vr 2.2 wird in der Versuchsreihe 2.4 der Einfluß der niedrigen Azaperon-Prämedikation auf die Steroidanästhesie geprüft, die ebenso wie die Hypnoanalgesie eine hohe Exzitationsrate in der Aufwachphase aufweist:

Vr	2.1	2.2	2.3	2.4
n	13	13	13	13
Prämed. (mg/kg KGW)	keine	0,25 Az	keine	0,25 Az
Dosis (mg/kg KGW)	2,0 Et/ 0,03 Af	2,0 Et/ 0,03 Af	4,5 Ax/ 1,5 Ad	4,5 Ax/ 1,5 Ad

3.2.4. Versuchsplan

In den klinischen Zustandsphasen der Anästhesie werden

- Einschlafphase (Zeit vom Beginn der i.v. Injektion bis zum Verlust des Bewußtseins, sowie der Halte- und Stellreflexe).
- Chirurgische Toleranzphase (Zeit, in der eine chirurgische Intervention ohne Schmerzreaktion toleriert wird und die Intubation möglich ist).
- Aufwachphase (Zeit vom Ende der chirurgischen Toleranz bis zur spontanen Wiederkehr der Halte- und Stellreflexe, d.h. bis zum Auftreten einer stabilen Brustlage).
- Rekonvaleszenzphase (Zeit vom Auftreten der Brustlage bis zum ataxiefreien Gehen und klinisch unauffälligen Verhalten) folgende Parameter geprüft und die Zeit ihres Vorhandenseins bzw. Ausfalls erfaßt:
- Chirurgische Toleranz: Zeit, während der die oberflächliche Sensibilität durch Nadelstiche und die tiefe Sensibilität durch Schmerzauslösung mittels Zehenballenkompression sowie Zwischenzehenreflex nicht auslösbar sind.
- Intubierbarkeit: Zeit, während der die Intubationsfähigkeit durch etwaig auslösbaren Husten- und Würgereflex eingegrenzt wird.
- Halte- und Stellreflexe: Reflexe, die für die physiologische

Haltung und Stellung des Körpers verantwortlich sind.

- Zwischenzehenreflex: Deutliches Zurückziehen der Gliedmaße nach einer Kompression im Zwischenzehenbereich.
- Lid- und Kornealreflex: Ein kurzfristiger Lidschlag bzw. Lid-schluß nach vorsichtiger Palpation der Oberlidwimpern bzw. der Kornea.
- Pupillarreflex: Eine Pupillenverengung nach Einfall eines Augenlampenlichtes.
- Ohrblasreflex: Ein Zucken des Ohres oder Kopfschütteln nach Einblasen von Luft in den äußeren Gehörgang.
- Husten- und Würgereflex: Ein Husten oder Würgen nach einer Schleimhautberührung im Kehlkopfbereich (siehe Intubierbarkeit).
- Muskelrelaxation: fehlender Muskeltonus während einer passiven Gliedmaßenbewegung sowie der Bauchpalpation.
- Atem- und Herzfrequenz: Anzahl der Atemzüge und Herzschläge in einer Minute.
- eventuelle Nebenwirkungen: Laryngospasmus, Exzitationen, Defäkation, Salivation, Nystagmus, Vomitus, Hyperästhesie, Pruritus, Apnoe u.a.

3.2.5. Vorbereitung und Durchführung der Messungen

An jedem Tier werden in beiden Untersuchungsabschnitten in einem Abstand von mindestens 4 Tagen alle 4 Untersuchungen in randomisierter Reihenfolge vorgenommen. Nach Futterentzug von 12-24 Stunden werden die Katzen unmittelbar vor dem Versuchsbeginn auf den Gesundheitszustand untersucht (allgemeine Untersuchung und spezielle Untersuchung von Herz, Kreislauf und Atmung), gewogen und die Wachwerte (Ww) der AF bzw. HF jeweils zweimal gemessen ($x = Ww$). Danach werden die Tiere durch eine Hilfsperson locker gehalten, im Bereich der Injektionsstelle geschoren, desinfiziert und eine Verweilkanüle*, die mit einem Leukoplaststreifen fixiert wird, gesetzt. Die Verweilkanülen werden entweder in der V. cephalica antebrachii oder in der V. saphena gelegt. Die durch diese Manipulationen bisweilen erregten Tiere werden bis zur Beruhigung in einen Katzenkäfig gebracht. In Versuchsreihen (2.2,

* Braunüle^R 0,5, Fa Braun

2.4), in denen die i.m. Prämedikation erfolgt, werden die Katzen nach der Injektion 10 Minuten lang in ruhiger Umgebung unter Beobachtung gehalten. Die Prämedikationswerte (Pw) der AF bzw. HF werden nach 10 Minuten, d.h. unmittelbar vor der Narkoseeinleitung ausgezählt. Die i.m. Prämedikation wird in den M. triceps antebrachii oder in den M. quadriceps femoris injiziert.

Die Messung der Einschlafphase erfolgt schon während der i.v. Applikation (Injektionszeit 15–20 sec). Die Auskultation der HF wird bis zur 21. Minute p.i. alle 2 Minuten, dann bis zur 31. Minute alle 5 Minuten durchgeführt. Die Auszählung der Atemfrequenz wird bis zur 20. Minute p.i. alle 2 Minuten, dann bis zur 30. Minute alle 5 Minuten vorgenommen. Der Ausfall der Reflexantwort im Toleranzstadium wird bis zum Wiederauftreten fortlaufend überwacht und in Minutenabständen registriert.

Eventuell auftretende Nebenerscheinungen während der Anästhesie und der Aufwach- und Rekonvaleszenzphase werden ebenfalls als Minutenwert festgehalten.

3.2.6. Statistik, Beschreibung und Darstellung der Ergebnisse

Zu jedem Meßzeitpunkt wird der Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (SD) errechnet. Im Untersuchungsabschnitt 2 werden zusätzlich die Standardfehler (SE) ermittelt und die Varianzanalysen gemäß dem F-Test auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ durchgeführt. Die Ergebnisse werden aus Übersichtsgründen nur mit Mittelwerten beschrieben und in den Tabellen des Hauptversuches die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler auf eine Stelle hinter dem Komma auf- bzw. abgerundet. In den Graphiken sind die Mittelwerte der Histogramme mit den zugehörigen Standardabweichungen und die Mittelwerte der Kurvendiagramme mit den Standardfehlern dargestellt. Die signifikanten Veränderungen der Meßzeitpunkte zum Wach- und Prämedikationswert werden mit Vollstern bzw. Hohlstern gekennzeichnet. Die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Anästhesiemethoden sind wie folgt eingeteilt:

- A signifikant unterschiedlich zu 2,0 Et/0,03 Af ohne Az (2.1)
- B signifikant unterschiedlich zu 2,0 Et/0,03 Af mit 0,25 Az (2.2)
- C signifikant unterschiedlich zu 4,5 Ax/1,5 Ad ohne Az (2.3)
- D signifikant unterschiedlich zu 4,5 Ax/1,5 Ad mit 0,25 Az (2.4)

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Untersuchungsabschnitt 1

3.3.1.1. Einschlafphase

Die Einschlafphase verläuft in allen Versuchsreihen exzitationslos. Die Tiere verlieren noch während der i.v. Injektion sowohl das Bewußtsein als auch die Stell- und Haltereфлекse.

Eine paravenöse Injektion, die versehentlich bei 2 Katzen erfolgte, ruft heftige Injektionsschmerz- und Abwehrreaktionen hervor. Da ein Verlust des Bewußtseins und der Halte- und Stellreflexe bei diesen Tieren nicht eingetreten ist und sich nach kurzer Resorptionszeit mit Exzitationen äußert, werden beide Untersuchungen nach 4 Tagen wiederholt.

3.3.1.2. Chirurgisches Toleranzstadium

(s. Tab. 1 und Abb. 1)

Mit der i.v. Injektion von 1,0 mg Etomidat und 0,015 mg Alfentanil/kg KGW wird in der Versuchsreihe 1.1 bei 4 Katzen ein Toleranzstadium nicht erreicht. Bei diesen Tieren treten unmittelbar nach der Verabreichung Ruderbewegungen, Nystagmus, Hechelatmung und Herzfrequenzerhöhung auf. Eine Intubation ist bei allen Katzen nicht möglich. Die Körperreflexe bleiben in der Regel unbeeinflusst.

In der Versuchsreihe 1.2 bewirkt die Kombination von 1,5 mg Etomidat und 0,0225 mg Alfentanil/kg KGW eine meist ausreichende Analgesie und Muskelrelaxation von 3 Minuten. Etwa zur gleichen Zeit können Lid-, Ohrblas-, Husten- und Würgereflex nicht ausgelöst werden.

Die i.v. Dosis von 2,0 mg Etomidat und 0,03 mg Alfentanil/kg KGW setzt die Reflexaktivität, Muskeltonus und das Schmerzempfinden

so herab, daß eine problemlose Intubation und eine chirurgische Toleranz für eine Dauer von ca. 6 Minuten erzeugt wird. Gleichzeitig kann während dieser Zeit der Lidreflex nicht ausgelöst werden. Der Korneal- und Pupillarreflex ist bereits 2 Minuten p.i. wieder positiv. Die Pupillenverengung, die von unvollständigem Nickhautvorfall und geringer Bulbusrotation begleitet ist, geht nach 5 Minuten in die physiologische Stellung über. Während dieser Zeit bleibt eine Reflexantwort auf Einblasen von Luft in den äußeren Gehörgang aus. Die in der Versuchsreihe 1.4 untersuchte Dosis von 2,5 mg Etomidat und 0,0375 mg Alfentanil/kg KGW bewirkt eine gute chirurgische Toleranz und eine leichte Intubierbarkeit von 8,5 Minuten. Der Korneal- und Pupillarreflex ist über einen Zeitraum von 3,5 Minuten hinweg nicht auslösbar.

3.3.1.3. Atem- und Herzfrequenz

(s. Tab. 2 und 3 sowie Abb. 2 und 3)

Wie aus den Tabellen und Abbildungen zu entnehmen ist, sind nicht nur die Anästhesietiefe, sondern auch die Atem- und Herzfrequenz von der Dosis abhängig.

Mit der niedrigsten Dosis in Versuchsreihe 1.1, die eine Vollnarkose nicht auslösen konnte, wird nur eine unregelmäßige und oberflächliche Atmung beobachtet. Diese äußert sich bei den meisten Katzen in einer Hechelatmung. Parallel dazu wird die Herzfrequenz beschleunigt, die sich aber, wie die Atmung auch, in der Aufwachphase bald wieder normalisiert.

In den folgenden Versuchsreihen kommt es zu einer linearen, d.h. dosisabhängigen Atem- und Herzfrequenzsenkung. Somit ist die Depression, ausgehend von den Wachwerten, bei der 2,5 fachen Ausgangsdosis am größten und erreicht in den ersten 2 Minuten p.i. ihre niedrigsten Werte. Die Atmung bleibt aber immer ruhig, tief und regelmäßig. Die palpatorische Pulsqualität, verglichen mit den Ausgangswerten, verändert sich auch nicht. Bei Injektionsende tritt gelegentlich Atemstillstand auf. Sowohl die Häufigkeit als auch die Dauer der Apnoe sind von der Dosis der Etomidat/Alfentanil-Kombination abhängig. Während in der Versuchsreihe 1.2 nur bei einem Tier ein Atemstillstand für eine Dauer von 20 sec aufgetreten ist, wird in der Versuchsreihe 1.3 bereits bei 2 Katzen

ein Atemstillstand von 30-40 sec erzeugt. Die Atmung setzt danach ohne Thoraxmassage oder künstliche Sauerstoffzufuhr spontan ein und geht in eine ruhige bzw. tiefe Atmung über. Lediglich in der Versuchsreihe 1.4 muß bei 2 Katzen der Atemstillstand, der über 1 Minute andauerte, mit einem Opiatantagonisten (0,02 mg Naloxon/kg KGW) aufgehoben werden. Nach Antagonisierung setzt Spontanatmung ein, Schmerzteste und Reflexe sind positiv und es treten heftige Exzitationen auf. Beide Untersuchungen werden nach 4 Tagen mit niedrigerer Injektionsgeschwindigkeit wiederholt. In allen Untersuchungen normalisiert sich die Atem- und Herzfrequenz bis zum Ende der Aufwachphase kontinuierlich.

3.3.1.4. Aufwach- und Rekonvaleszenzphase

(s. Tab. 4 und Abb. 4)

Das Ende der Aufwachphase ist durch eine stabile Brustlage charakterisiert, die je nach Dosis zwischen der 10. und 25. Minute nach Wiederkehr des Zwischenzehenreflexes eintritt. Etwa 5 Minuten früher wird mit dem ersten Heben des Kopfes die Rückkehr des Bewußtseins signalisiert.

In der Rekonvaleszenzphase unternehmen die Tiere die ersten Aufstehversuche und können in der Regel 15-20 Minuten, nachdem sie die Brustlage eingenommen hatten, ataktisch gehen. Die Rekonvaleszenz, die mit ataxiefreiem Gehen und klinisch unauffälligem Verhalten gekennzeichnet ist, wird in den einzelnen Versuchsreihen 25-60 Minuten nach Beendigung der Toleranzphase abgeschlossen.

3.3.1.5. Nebenwirkungen

(s. Tab. 5)

Neben dem bereits erwähnten Auftreten von dosisabhängigem Atemstillstand unmittelbar p.i. wird häufig ein vermehrter Speichelfluß während der chirurgischen Toleranzphase beobachtet.

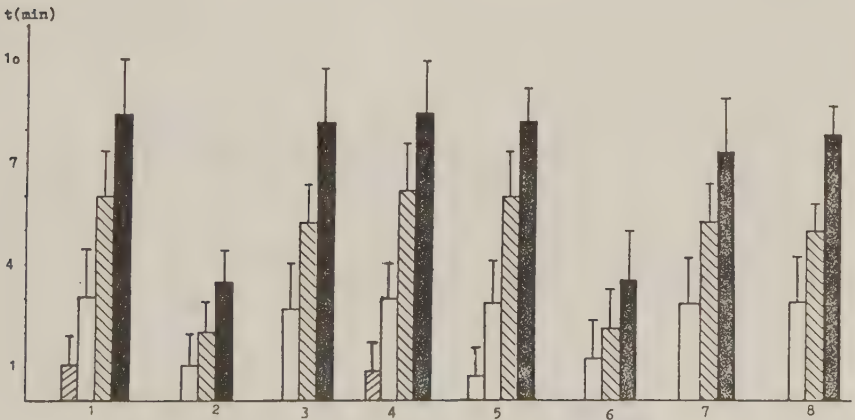
Zu Beginn der Aufwachphase kommt es fast regelmäßig zum unkontrollierten Kotabsatz und zu unterschiedlich starken Exzitationserscheinungen (Ruderbewegungen, Opisthotonus, tonisch-klonische Muskelzuckungen). Die Exzitationen verschwinden allmählich im

Verlauf der Aufwachphase, können jedoch durch akustische und palpatorische Reize provoziert werden. Spätestens mit der Einnahme der Brustlage hört sowohl die Exzitations-, als auch die Hyperästhesiebereitschaft auf.

Tab. 1 : Chirurgisches Toleranzstadium (Reflexausfall in min)

Vr.	1.1		1.2		1.3		1.4	
n	6		6		6		6	
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
Lidreflex	1,0	0,9	3,0	1,5	6,0	1,4	8,5	1,6
Kornealreflex	-	-	1,0	0,9	2,0	0,9	3,5	1,0
Ohrblasreflex	-	-	2,7	1,2	5,2	1,2	8,2	1,7
Zwischenzehenref.	0,8	0,8	3,0	1,0	6,2	1,5	8,5	1,6
Husten-u.Würgeref.	0,7	0,8	2,8	1,2	6,0	1,4	8,3	1,0
Pupillarreflex	-	-	1,2	1,2	2,1	1,2	3,5	1,5
Pupillenvereng.	-	-	2,9	1,4	5,3	1,2	7,5	1,5
Nickhautvorfall	-	-	2,8	1,4	5,0	0,8	7,9	0,9

Abb. 1 : Chirurgisches Toleranzstadium (Reflexausfall in min)



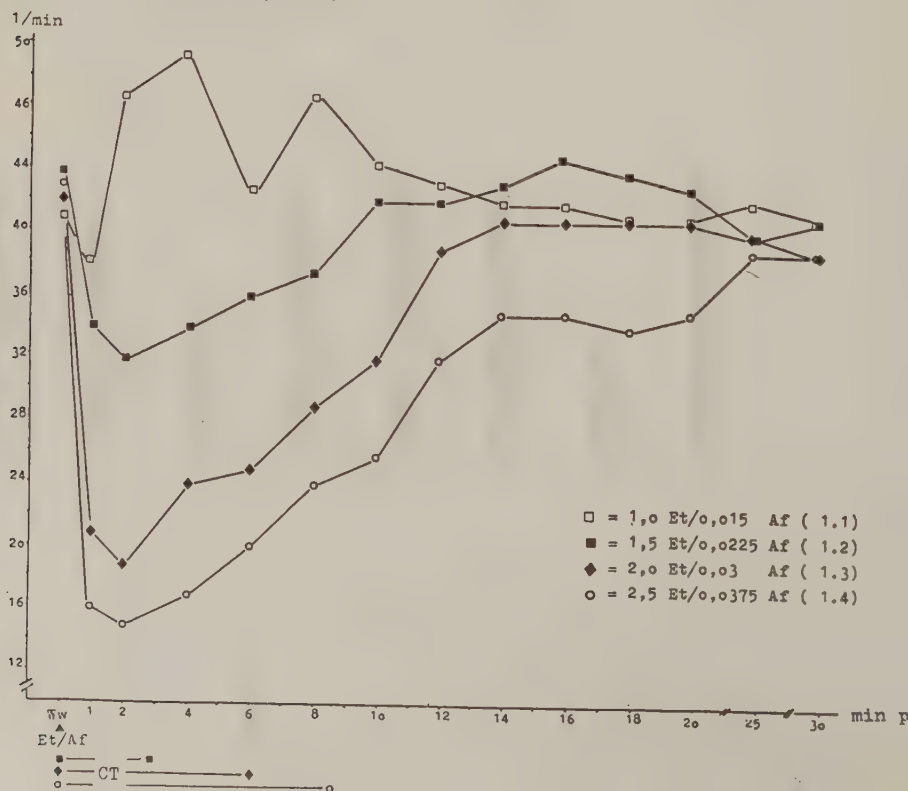
- 1= Lidreflex
- 2= Kornealreflex
- 3= Ohrblasreflex
- 4= Zwischenzehenref. = chir.Toleranz
- 5= Husten-u.Würgeref. = Intubierbarkeit
- 6= Pupillarreflex
- 7= Pupillenvereng.
- 8= Nickhautvorfall

- ▨ = 1,0 Et/o,015 Af (1.1)
- = 1,5 Et/o,0225 Af (1.2)
- ▩ = 2,0 Et/o,03 Af (1.3)
- = 2,5 Et/o,0375 Af (1.4)

Tab. 2 : Atemfrequenz (1/min) -44-

Vr.	1.1	1.2	1.3	1.4
n	6	6	6	6
	$\bar{X}$ SD	$\bar{X}$ SD	$\bar{X}$ SD	$\bar{X}$ SD
Ww	41,0 6,0	43,5 6,0	41,7 8,2	43,3 6,3
1 min p.i.	37,0 4,1	33,7 5,0	21,3 4,5	15,7 2,9
2	46,7 3,0	32,3 4,5	19,3 3,3	15,3 3,3
4	49,0 3,3	34,0 4,0	23,7 4,1	17,0 2,8
6	42,7 1,6	36,3 4,5	24,7 6,5	20,7 3,2
8	46,7 3,5	37,3 5,6	28,7 4,8	24,3 5,5
10	44,3 4,1	41,7 6,6	31,7 5,3	26,0 7,4
12	43,3 5,1	42,3 6,9	38,7 6,8	32,3 5,3
14	42,0 6,6	43,0 3,3	41,3 5,5	35,3 5,6
16	42,0 5,2	44,7 4,8	41,3 8,5	35,3 3,9
18	40,7 5,8	44,3 8,2	40,7 5,3	34,3 4,1
20	40,7 5,9	42,7 8,0	40,7 5,2	35,0 3,9
25	41,3 6,3	39,7 6,1	40,3 6,0	39,0 4,1
30	40,7 5,9	40,7 5,5	38,7 7,2	39,0 5,3

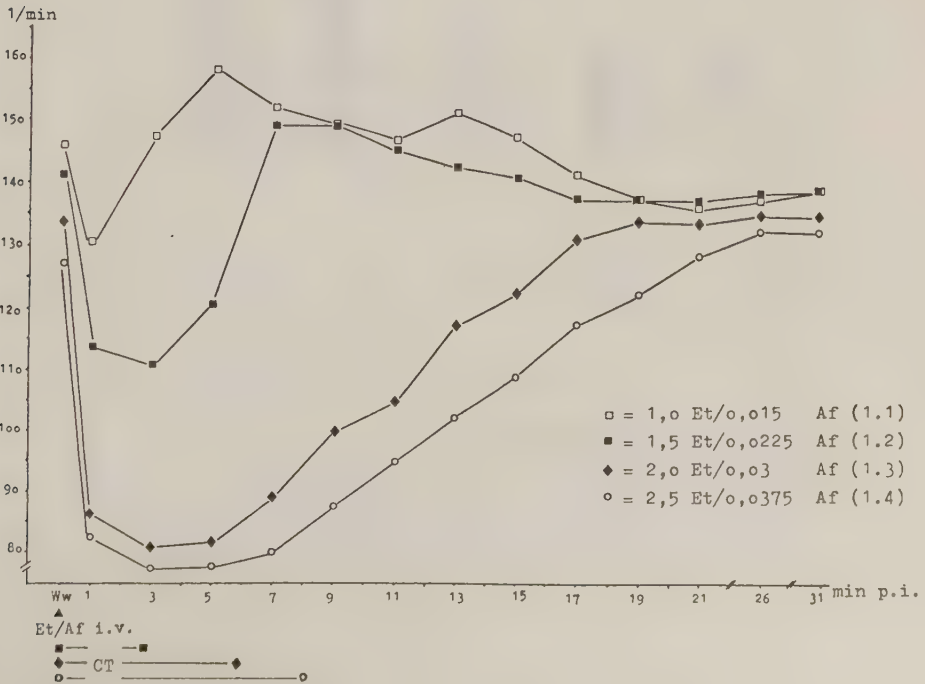
Abb. 2 : Atemfrequenz (1/min)



Tab. 3 : Herzfrequenz (1/min)

Vr. n	1.1		1.2		1.3		1.4	
	6		6		6		6	
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
Ww	146,0	16,8	141,0	11,3	134,3	11,1	127,3	12,6
1 min p.i.	131,0	13,4	114,7	7,4	86,3	11,8	81,7	11,0
3	149,3	14,4	112,0	9,5	82,0	13,4	77,7	12,1
5	159,0	15,4	121,3	20,3	82,3	13,2	76,7	12,6
7	153,7	14,8	149,0	32,3	89,0	11,9	79,3	12,6
9	149,3	21,9	149,3	23,6	99,3	11,4	88,7	8,6
11	146,3	21,7	145,7	13,5	105,7	10,9	95,0	9,5
13	151,7	15,6	143,0	6,8	117,0	6,5	103,7	11,1
15	147,3	16,1	141,3	19,6	123,7	12,6	109,0	16,2
17	141,7	12,7	137,0	5,3	131,7	9,8	118,3	15,6
19	137,0	10,4	137,0	7,5	133,3	8,1	123,3	16,3
21	137,3	11,5	138,0	5,9	133,3	8,8	128,0	15,0
26	138,3	11,6	139,3	8,3	134,7	14,3	132,3	10,8
31	139,0	12,2	139,3	9,2	134,7	16,0	132,0	8,7

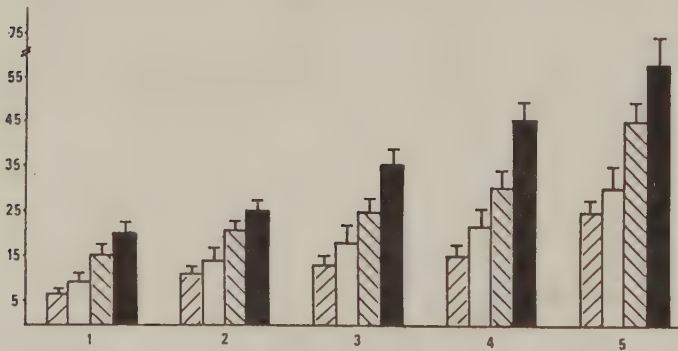
Abb. 3 : Herzfrequenz (1/min)



Tab. 4 : Aufwach- u.Rekonvaleszenzphase (Zeit nach Ende der CT in min)

Vr.	1.1	1.2	1.3	1.4
n	6	6	6	6
	$\bar{X}$ SD	$\bar{X}$ SD	$\bar{X}$ SD	$\bar{X}$ SD
Kopfheben	6,0 1,5	9,2 1,8	15,5 3,0	20,3 2,7
Brustlage(AP)	11,5 1,9	14,0 2,9	20,7 2,8	25,3 2,8
Aufstehversuch	12,7 2,3	17,2 4,2	24,7 3,2	35,2 4,1
Ataxie	15,0 2,8	20,8 4,7	30,3 3,6	44,8 4,4
Unauffällig(RP)	25,2 2,7	30,5 5,1	45,2 4,4	57,5 6,3

Abb. 4 : Aufwach- und Rekonvaleszenzphase (Zeit nach Ende der CT in min)
t(min)



- 1= Kopfheben
2= Brustlage = Ende der AP
3= Aufstehversuch
4= Ataxie
5= Unauffällig = Ende der RP

- ▨ = 1,0 Et/o,015 Af (1.1)
□ = 1,5 Et/o,0225 Af (1.2)
▩ = 2,0 Et/o,03 Af (1.3)
■ = 2,5 Et/o,0375 Af (1.4)

CT = Chirurgische Toleranzphase
AP = Aufwachphase
RP = Rekonvaleszenzphase

Tab. 5: Nebenwirkungen (Häufigkeit in den einzelnen Phasen)

Vr. n	1.1			1.2			1.3			1.4		
	6			6			6			6		
	EP	CT	AP	EP	CT	AP	EP	CT	AP	EP	CT	AP
Apnoe	4			1			2			4		
Hecheln	4											
Salivation					3			4			5	
Defäkation						3			5			5
Nystagmus	4											
Exzitationen	4					4			5			6
Hyperästhesie						4			4			6

EP = Einschlafphase
 CT = Chirurg.Toleranzphase
 AP = Aufwachphase

3.3.2. Untersuchungsabschnitt 2

3.3.2.1. Prämedikationsphase

In den Versuchsreihen 2.2 (2,0 mg Et/0,03 mg Af/kg KGW mit Az) und 2.4 (4,5 mg Ax/1,5 mg Ad mit Az) wird 10 Minuten vor der Einleitung der Kurzzeitanästhesie an je 13 Katzen eine Azaperon-Prämedikation mit 0,25 mg/kg KGW vorgenommen. Während der 10 minütigen Prämedikationsphase werden bei allen Tieren weder Veränderungen im Verhalten, noch in der willkürlichen Motorik festgestellt. Die Prämedikationswerte der Atem- und Herzfrequenz sinken zwar im Vergleich zu den Wachwerten um ca. 15%, bleiben aber im physiologischen Bereich.

3.3.2.2. Einschlafphase

Sowohl unter der ermittelten Etomidat/Alfentanil- als auch mit der Alphaxalon/Alphadolon-Kombination verlieren alle Tiere (n=52) noch während der i.v. Injektion exzitationslos, unabhängig von einer Prämedikation das Bewußtsein und die Halte- und Stellre-

flexe. Das typische Lecken des Nasenspiegels, das bei Injektionsende mit Alphaxalon/Alphadolon regelmäßig auftritt, wird nach der Prämedikation nicht mehr beobachtet.

3.3.2.3. Chirurgisches Toleranzstadium

(s. Tab. 6 und Abb. 5)

Mit dem Injektionsende wird das Toleranzstadium in allen Versuchsreihen sofort erreicht. Die Dauer der chirurgischen Toleranzphase beträgt bei beiden Kurznarkosen 6 Minuten. Durch die Prämedikation verlängert sich das belastbare Toleranzstadium um ca. eine Minute nicht signifikant. Die Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie, mit und ohne Prämedikation, ist durch gute Muskelrelaxation, völlige Analgesie und problemlose Intubierbarkeit gekennzeichnet. Dagegen wird die Intubationsfähigkeit bei der Alphaxalon/Alphadolon-Steroidnarkose ohne Prämedikation oft durch Kehlkopf- und Zungenödeme und gelegentliche Laryngospasmen erschwert (s. Tab. 10). Die Ödeme im Maul-Rachenbereich werden durch Azaperon-Prämedikation verhindert. Die Dauer der negativen Reflexantwort unterscheidet sich bei beiden Anästhesiemethoden sowohl mit als auch ohne Prämedikation nicht wesentlich voneinander. Signifikante Unterschiede zueinander sind nur bei Ohrblasreflex und beim Nickhautvorfall zu verzeichnen. Unter der Steroidnarkose normalisieren sich diese früher als unter Etomidat/Alfentanil. Die Prämedikation von einer subklinischen Azaperondosis verlängert allerdings bei beiden Anästhesiemethoden den Vorfall des 3. Augenlides signifikant.

3.3.2.4. Atem- und Herzfrequenz

(s. Tab. 7 und 8 sowie Abb. 6 und 7)

Im Toleranzstadium verzeichnet man für die Etomidat/Alfentanil-Kombination in den ersten 4-5 Minuten p.i. eine zum Wachwert signifikante Erniedrigung der Atem- und Herzfrequenz. Diese wird durch die Prämedikation über die Toleranzphase hinaus um ca. 4 Minuten verlängert.

Bei der Steroidnarkose hält die signifikante Depression der Atemfrequenz, sowohl mit als auch ohne Prämedikation, nicht so lange

an wie bei der Hypnoanalgesie. Kennzeichnend für die alleinige Alphaxalon/Alphadolon-Anästhesie ist, daß die Herzfrequenz kurz nach der Applikation gegenüber dem Wachwert erhöht wird und gegen Ende der Toleranzphase ihr Maximum erreicht. Mit der Azaperongabe wird dagegen die Herzfrequenz im Toleranzstadium, wie bei der Etomidat/Alfentanil-Kombination, signifikant reduziert.

Bei Erwachsenen folgt in allen Versuchsreihen eine kontinuierliche Normalisierung der Atem- und Herzfrequenz, die spätestens am Ende der Aufwachphase abgeschlossen wird.

3.3.2.5. Aufwach- und Rekonvaleszenzphase

(s. Tab. 9 und Abb. 8)

In der Aufwachphase signalisiert das Heben des Kopfes das Wiedereintreten des Bewußtseins.

Die Aufwachphase endet durch stabile Brustlage und ist bei Etomidat/Alfentanil nach 20 Minuten, bei Alphaxalon/Alphadolon nach 30 Minuten erreicht.

Die Brustlage, d.h. das Vorhandensein der Halte- und Stellreflexe, wird bei beiden Anästhesiemethoden mit Azaperon-Prämedikation um etwa 10 Minuten deutlich verringert. Die Rekonvaleszenzphase (ataxiefreies Gehen und klinisch unauffälliges Verhalten gegenüber der Umwelt), ist nach Etomidat/Alfentanil-Applikation in ca. 45 Minuten, und nach Alphaxalon/Alphadolon in ca. 68 Minuten abgeschlossen. Durch Azaperonprämedikation kommt es bei beiden Anästhesiemethoden zu einer signifikanten Verlängerung der Rekonvaleszenzphase um 15-30 Minuten.

3.3.2.6. Nebenwirkungen

(s. Tab. 10)

Eine unangenehme Nebenerscheinung der Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie ist der unmittelbar p.i. auftretende Atemstillstand. Dieser tritt mit und ohne Azaperon-Prämedikation bei ca. 30% der Untersuchungen auf und dauert im Durchschnitt 30-40 Sekunden. Danach wird die Atmung spontan, tief und ruhig fortgesetzt.

Nachteilig für die Alphaxalon/Alphadolon-Steroidanästhesie wirken sich die in der Toleranzphase auftretenden Ödeme im Zungen- und

Kehlkopfbereich aus. Diese Nebenerscheinung, bei ca. 50% der Tiere beobachtet, erschwert die Intubierbarkeit erheblich. Gelegentlich kommt es während der Intubation zu Laryngospasmen. Nach Azaperon-Prämedikation treten nie Ödeme im Maul-Rachenraum auf. Im Toleranzstadium der Hypnoanalgesie tritt fast regelmäßig ein vermehrter Speichelfluß auf, der bei der anderen Narkoseform nur selten beobachtet wird.

Sowohl die Hypnoanalgesie, als auch die Steroidanästhesie weisen zu Beginn der Aufwachphase hohe Exzitationsanfälligkeit auf. Diese kann durch Geräusche oder Berührung provoziert und verstärkt werden. Die subklinischen Azaperondosen beseitigen die Exzitationsrate der Etomidat/Alfentanil-Kombination beinahe vollständig. Dagegen hat die Azaperonprämedikation auf die Exzitationen der Steroidnarkose keinen Einfluß. Darüberhinaus ist die Aufwachphase aus der Alphaxalon/Alphadolon-Anästhesie häufig mit Juckreiz und Lecken an den Vorderpfoten verbunden. Diese werden, wie auch die Ödematisierung im Maulbereich, durch Azaperon beseitigt.

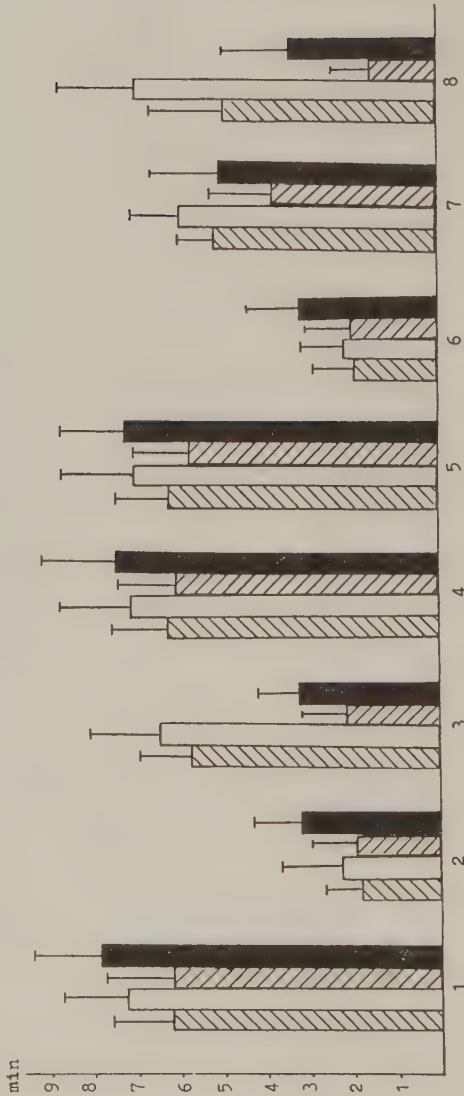
Beim Aufwachen aus der Hypnoanalgesie setzen die Katzen im Gegensatz zur Steroidnarkose regelmäßig unkontrolliert Kot ab.

Tab. 6: Chirurgisches Toleranzstadium (Reflexausfall in min)

Nr.	n	2.1				2.2				2.3				2.4			
		$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI
Lidreflex		6,2	1,4	0,4		7,2	1,5	0,4		6,2	1,5	0,4		7,9	1,6	0,4	
Kornealreflex		1,8	0,9	0,3		2,2	1,4	0,4		1,7	0,8	0,2		3,2	1,1	0,3	
Carblasreflex		5,7	1,3	0,4	C D	6,4	1,7	0,5	D C	2,0	1,0	0,3	A B	3,2	1,0	0,3	B A
Zwischenzehenref		6,2	1,5	0,4		7,1	1,8	0,5		6,0	1,4	0,4		7,4	1,8	0,5	
Husten-u. Würgeref		6,1	1,4	0,4		7,0	1,8	0,5		5,7	1,3	0,4		7,2	1,6	0,4	
Pualllarreflex		1,9	1,0	0,3		2,1	1,0	0,3		2,0	1,0	0,3		3,2	1,2	0,3	
Pualllenvereng.		5,1	1,0	0,3		5,9	1,4	0,4		3,8	1,5	0,4		5,0	1,5	0,4	
Nickhautvorfall		4,9	1,7	0,5	C B	7,0	1,8	0,5	D A	1,6	0,8	0,2	A	3,4	1,5	0,4	B C

A = Signifikant zu 2.1
 B = " zu 2.2
 C = " zu 2.3
 D = " zu 2.4

Abb.5 : Chirurgisches Toleranzstadium(Reflexausfall in min)



1= Lidreflex
 2= Kornealreflex
 3= Ohrblasreflex
 4= Zwischenzehenreflex. = chir.Toleranz
 5= Husten-u. Würgeref. = Intubierbarkeit
 6= Pupillarreflex
 7= Pupillenvereng.
 8= Nickhautvorfall

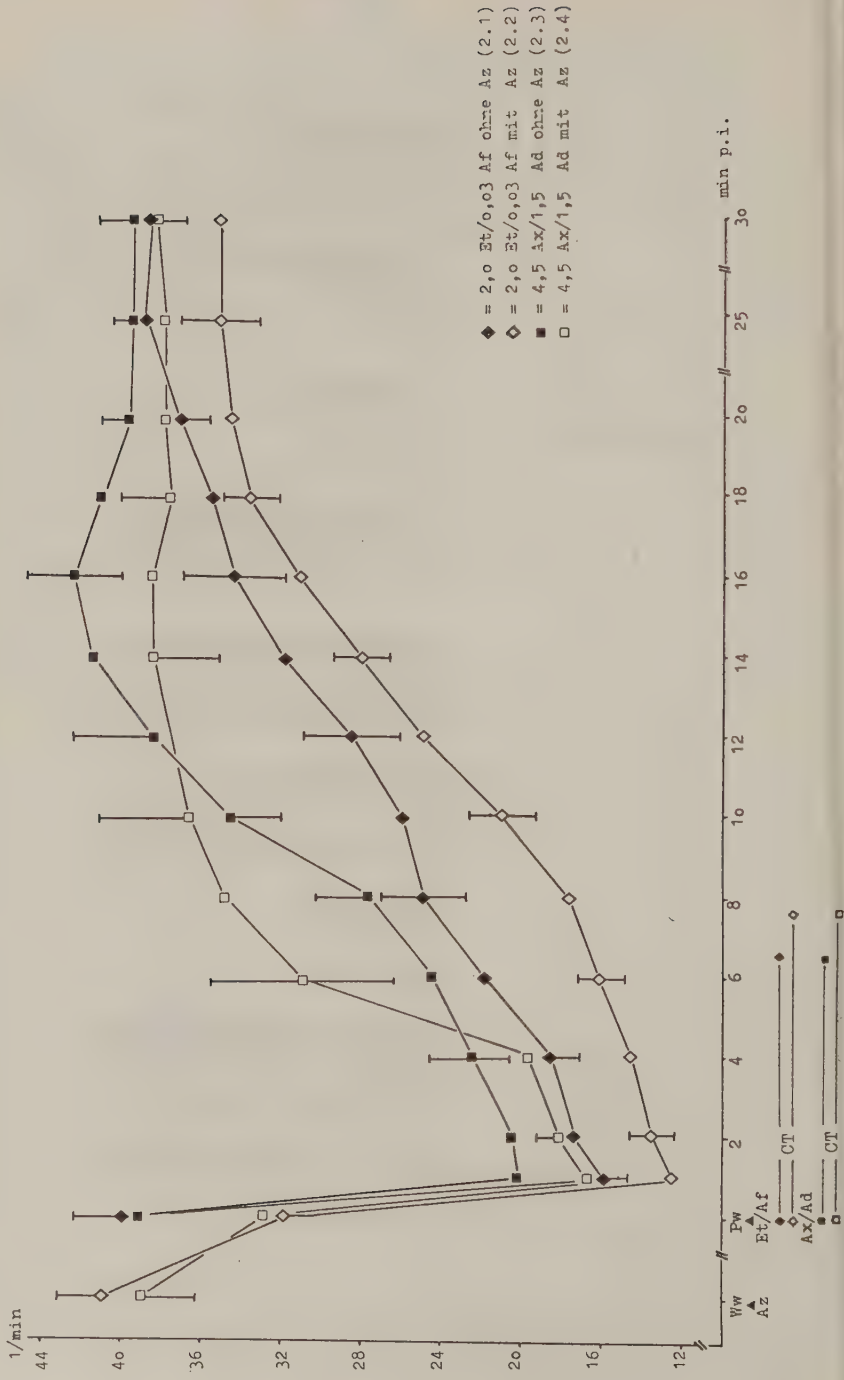
= 2,0 Et/0,03 Af ohne Az (2.1)
 = 2,0 Et/0,03 Af mit 0,25 Az(2.2)
 = 4,5 Ax/1,5 Ad ohne Az (2.3)
 = 4,5 Ax/1,5 Ad mit 0,25 Az(2.4)

Tab. 7: Atemfrequenz (1/min)

Nr. n	2.1 13				2.2 13				2.3 13				2.4 13			
	$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI
Ww	40,2	8,2	2,3		41,1	8,1	2,3		38,9	9,5	2,6		38,3	9,2	2,6	
Pw	-	-	-		32,8	6,4	1,8		-	-	-		32,0	8,1	2,3	
1 min p.i.	15,7	4,3	1,2	*	12,3	4,0	1,1	***	19,5	6,4	1,8		16,0	5,2	1,4	***
2	17,5	5,4	1,5	*	13,4	3,8	1,1	***	20,3	6,3	1,8	*	17,4	5,7	1,6	***
4	18,5	5,2	1,4	*	14,5	3,8	1,1	***	21,7	6,4	1,8	*	19,4	5,7	1,6	***
6	21,8	12,5	3,5		15,8	4,4	1,2	*** D	23,8	7,8	2,2		30,2	17,8	4,9	B
8	24,6	13,8	3,8		17,5	4,5	1,3	*	27,2	8,6	2,4		34,9	19,1	5,3	B
10	25,5	11,4	3,2		20,8	5,6	1,6		34,2	14,0	3,9		35,8	16,0	4,4	
12	28,6	8,1	2,3		24,6	5,9	1,6		38,9	13,9	3,9		38,3	17,1	4,8	
14	31,8	11,5	3,2		27,8	5,6	1,6		40,9	10,7	3,0		37,7	11,7	3,3	
16	34,6	9,7	2,7		31,2	6,4	1,8		41,8	7,9	2,2		38,0	11,6	3,2	
18	34,8	6,1	1,7		33,4	5,6	1,6		40,5	7,2	2,0		36,8	9,0	2,5	
20	37,1	5,0	1,4		34,4	5,8	1,8		38,8	5,7	1,6		37,4	9,2	2,6	
25	39,2	6,0	1,7		35,1	6,3	1,8		38,6	6,2	1,7		37,4	8,1	2,3	
30	38,6	5,9	1,6		35,1	6,3	1,8		38,3	6,9	1,9		37,7	8,4	2,3	

* = Signifikant zum Ww
 ** = " zum Pw
 A = " zu 2.1
 B = " zu 2.2
 C = " zu 2.3
 D = " zu 2.4

Abb. 6 : Atemfrequenz (1/min)

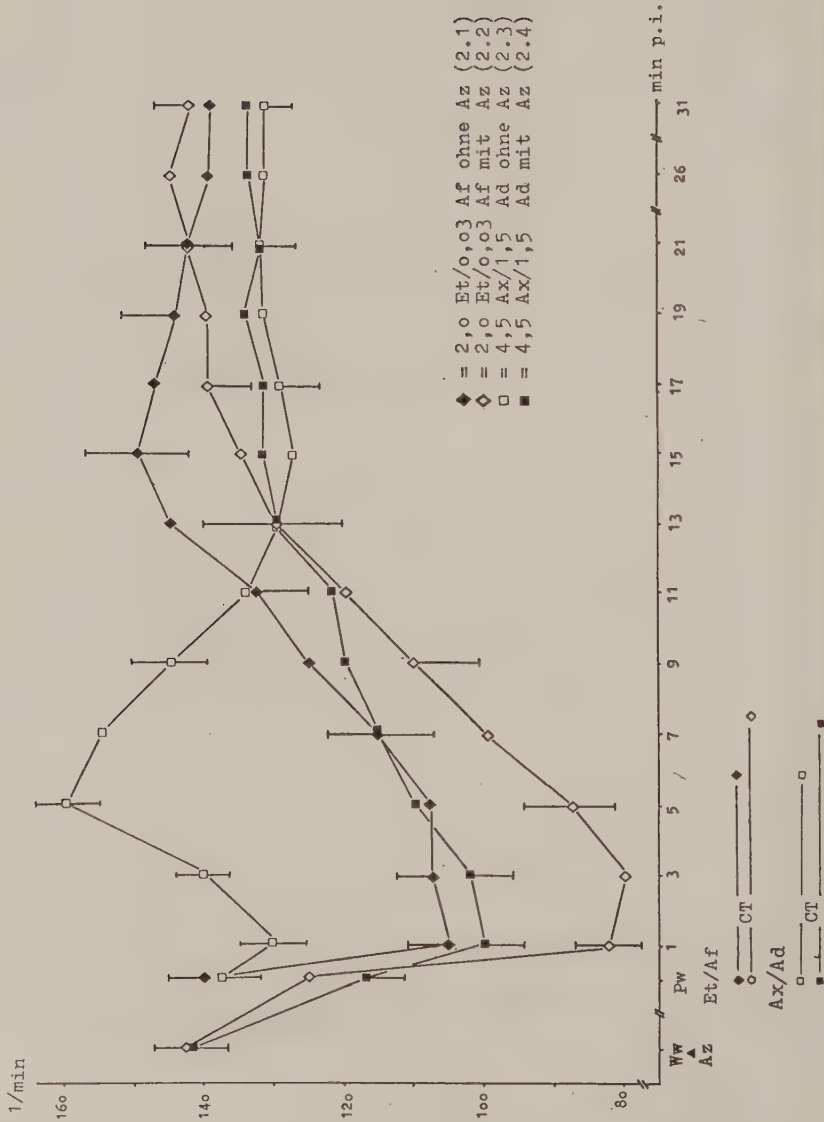


Tab. 8 : Herzfrequenz (1/min)

Vz. n	2.2 13				2.3 13				2.4 13			
	$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI
Ww	140,2	23,2	6,4		141,4	19,0	5,3		141,4	21,3	5,9	
Pw	-	-	-		125,1	15,0	4,2		118,0	20,3	5,6	
1 min p.i.	105,5	23,2	6,4	*	81,2	14,6	4,1	☆*C				
3	107,1	22,5	6,3	*C	80,3	15,3	4,3	☆*C				
5	107,5	22,1	6,1	*C	87,2	21,7	6,0	☆*C				
7	113,8	27,5	7,6	C	99,2	29,5	8,2	*C				
9	124,3	27,7	7,7		109,8	31,8	8,8	*C				
11	137,7	25,9	7,2		120,6	37,7	10,5					
13	147,4	26,1	7,3		128,6	35,6	9,9					
15	149,1	27,4	7,6		135,5	28,4	7,9					
17	147,5	25,3	7,0		138,3	23,3	6,5					
19	144,9	23,7	6,6		139,8	20,7	5,8					
21	142,6	21,1	5,9		142,6	20,7	5,8					
26	141,5	21,5	6,0		143,2	17,4	4,8					
31	141,2	22,6	6,3		142,6	16,1	4,5					

☆ = Signifikant zum Pw
 * = " zum Ww
 A = " zu 2.1
 B = " zu 2.2
 C = " zu 2.3
 D = " zu 2.4

Abb. 7 : Herzfrequenz (1/min)



Tab. 9 : Aufwach- und Rekonvaleszenzphase (Zeit nach Ende der CT in min)

Vr. n	2.1				2.2				2.3				2.4			
	SD		SE		SD		SE		SD		SE		SD		SE	
	$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI	$\bar{X}$	SD	SE	SI
Korfbeten	15,5	4,0	1,1	B D	21,6	5,1	1,4	A	18,8	4,9	1,4		24,3	5,3	1,5	A
Brustlage (AP)	20,7	5,0	1,4	B C D	29,8	5,9	1,6	A	28,7	6,1	1,7	A D	38,9	7,9	2,2	A C
Aufstehversuch	23,8	5,2	1,4	B C D	32,4	7,9	2,2	A D	37,1	7,7	2,7	A	45,2	8,7	2,4	A B
Ataxie	30,2	7,1	2,0	C D	36,3	8,0	2,2	D	45,2	8,6	2,4	A D	65,9	9,9	2,8	A C B
Unauffällig (RP)	44,7	8,1	2,3	B C D	59,5	10,9	3,0	A D	60,1	10,4	2,9	A D	89,9	11,7	3,3	A C B

' 57 '

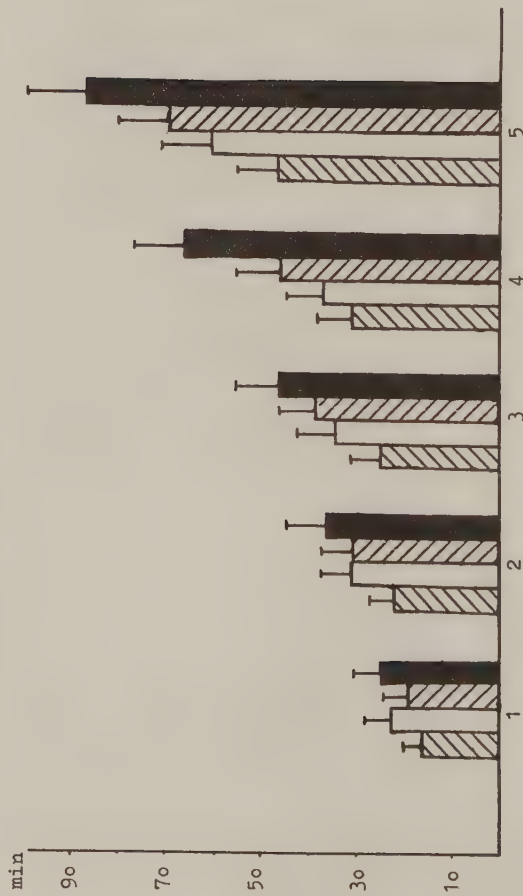
A = Signifikant zu 2.1
B = " zu 2.2
C = " zu 2.3
D = " zu 2.4

AP = Aufwachphase

RP = Rekonvaleszenzphase

CT = Chirurgische Toleranzphase

Abb. 8 : Aufwach- und Rekonvaleszenzphase (Zeit nach Ende der CT in min)



1= Kopfbeben
2= Brustlage (AP)
3= Aufstehenversuch
4= Ataxie
5= Unauffällig (RP)

▨ = 2,0Et/0,03 Af ohne Az(2.1)
□ = 2,0Et/0,03 Af mit Az(2.2)
▤ = 4,5Ax/1,5 Ad ohne Az(2.3)
■ = 4,5Ax/1,5 Ad mit Az(2.4)

Tab. 10 :Nebenwirkungen (Häufigkeit in den einzelnen Phasen)

Vr.	2.1			2.2			2.3			2.4		
n	13			13			13			13		
	EP	CT	AP	EP	CT	AP	EP	CT	AP	EP	CT	AP
Apnoe	4			4								
Salivation		9			8			1			2	
Defäkation			10			12			2			3
Exzitationen			11			1			12			11
Hyperästhesie			13			6			13			10
Laryngospasmus							2				2	
Ödeme(Zunge, Kehlkopfb.)								6				
Lecken d.Nasenspiegels							13					
Leck-u. Juckreiz(Pfoten)									7			

EP = Einschlafphase
CT = Chirurg.Toleranzphase
AP = Aufwachphase

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Kurzanästhesiemethoden, eine neue Hypnoanalgesie und eine herkömmliche Steroidanästhesie, bei der Katze verglichen. Im Untersuchungsabschnitt 1 wird zuerst eine i.v. Optimaldosis von 2,0 mg Etomidat und 0,03 mg Alfentanil/kg KGW ermittelt, die den Anforderungen einer Kurzanästhesiemethode entspricht (53). Diese Etomidat/Alfentanil-Kombination wird im Untersuchungsabschnitt 2 mit der Dosis von 4,5 mg Alphaxalon und 1,5 mg Alphadolon/kg KGW einem klinischen Vergleich unterzogen. Da beide Anästhesieformen hohe Exzitationsraten in der Aufwachphase aufweisen, wird gleichzeitig geprüft, ob sie durch i.m. Prämedikation von subklinischen Azaperondosen (0,25 mg Azaperon/kg KGW) prophylaktisch beseitigt werden können (56).

4.1. Klinischer Verlauf der Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie

Mit der i.v. Bolusinjektion von 2,0 mg Etomidat und 0,03 mg Alfentanil/kg KGW wird bereits bei Injektionsende in 15–20 Sekunden das Toleranzstadium (Narkosestadium III) ohne Exzitationen erreicht. Die Dauer der chirurgischen Toleranzphase unterliegt nur geringen individuellen Schwankungen und beträgt ca. 6 Minuten. Sie ist durch gute Muskelrelaxation, tiefe Hypnose, völlige Analgesie und problemlose Intubierbarkeit gekennzeichnet.

Während der Toleranzphase sind der Zwischenzehen- und Palpebralreflex nicht auslösbar und scheinen als gute Anhaltspunkte für die Narkosedauer optimal geeignet zu sein. Da der Korneal- und Pupillarreflex in der Regel nur in Narkosestadien III 3 und III 4 ausfallen, sind diese für die Kontrolle der Narkosetiefe prädestiniert und entsprechen den allgemeinen Richtlinien für die klinische Unterscheidung der Unterstadien im Narkosestadium III (67, 82). Die Pupillenverengung kann dagegen nicht als Kriterium der Anästhesietiefe gewertet werden, da Morphinderivate einen erhöhten Vagotonus verursachen (67, 82). Diese Charakteristik der Parasympathikusaktivierung wurde von DE CASTRO et al. (35) auch bei Alfentanil für den Hund in Dosisbereichen von 0,005–0,04 mg/kg KGW festgestellt. Da nach PFEIFFER et al. (149) sowie SKOVSTED und SAPTHAVICHAIKUL (168) Etomidat bei der Katze den

Sympathikus stärker als den Vagus dämpft, ist das vermehrte Auftreten der Salivation in der chirurgischen Toleranzphase und der Defäkation in der Aufwachphase auf die Vaguserregung zurückzuführen. Deshalb sollte in der praktischen Anwendung dieser Kombinationsanästhesie die vegetative Stabilisierung mit Vagolyse durch Atropin ein unverzichtbarer Bestandteil der Prämedikation sein. Zu der spezifischen Wirkung des Alfentanil zählt neben der Analgesie, die Anhebung der Reizschwelle im Atemzentrum gegenüber dem pCO_2 , die sich in der Abnahme der Atemfrequenz äußert (116, 158). Nach BROWN et al. (12) sowie D'AUBIOUL et al. (33) ist die Atemdepression des Alfentanil sowohl beim Kaninchen als auch beim Hund von der Dosis abhängig, was auch im Untersuchungsabschnitt 1 bei der Katze bestätigt wird. Da Etomidat nur geringen Einfluß auf das respiratorische System ausübt, ist Alfentanil alleine für die Atemdepression verantwortlich (25, 73, 131). Bei der ermittelten Dosis von 2,0 mg Etomidat und 0,03 mg Alfentanil/kg KGW beträgt die maximale Atemfrequenzdepression mehr als 50%. In der Beurteilung muß berücksichtigt werden, daß die Wachwerte im Durchschnitt bei 40 Atemzüge/min liegen. Nach SPÖRRI (169) werden jedoch die physiologischen Ruhewerte der Atemfrequenz bei der Katze mit 20-30 Atemzüge/min angegeben. Die erhöhten Wachwerte in den eigenen Untersuchungen können deshalb als aufregungsbedingt erklärt werden. Das vorübergehende Auftreten der Apnoe unmittelbar p.i. steht nicht nur proportional zur verabreichten Dosis, sondern nach NIEMEGEREERS (140, 141) auch zu der i.v. Injektionsgeschwindigkeit des Alfentanil.

Übereinstimmend kann in der praktischen Anwendung festgestellt werden, daß eine langsame Injektionsgeschwindigkeit von 2,0 mg Et/0,03 mg Af/kg KGW über 5 sec die Apnoehäufigkeit p.i. erheblich vermindert. Da die spontane Wiederaufnahme der Atmung bei 2 Katzen mit der absolut zu hohen Dosis in der Versuchsreihe 1.4 nach einer Minute nicht auftritt, wird die atemdepressive und gleichzeitig die analgetische Wirkung des Alfentanil mit 0,02 mg Naloxon/kg KGW i.v. aufgehoben. Die Effektivität des Morphinantagonisten Naloxon ist nach BROWN und PLEUVRY (13) sowie NIEMEGEREERS (142) bei Alfentanil höher als bei Fentanyl bzw. anderen Opioiden.

Nach der Naloxon-Applikation zeigen die Katzen hochgradige Exzi-

tationen, die vermutlich auf bleibende Etomidatwirkung zurückzuführen sind. Deshalb sollte der Einsatz der Opiatantidota bei der Etomidat/Alfentanil-Kombination nur auf die lebensrettende Reanimation beschränkt bleiben. Längerdauernde Atemdepressionen sollten eher mit künstlicher Beatmung überbrückt werden. Die kurze Hypnoanalgesiedauer der Etomidat/Alfentanil-Kombination beruht nach MEULDERMANS et al. (127, 128) sowie HEYKANTS et al. (92, 93) auf der schnellen Reduktion der Plasmakonzentration beider Pharmaka, die durch die Umverteilung vom Gehirn in parenchymatöse Organe bedingt ist. Die Halbwertszeit dieser Phase liegt bei beiden Anästhetika zwischen 3-6 Minuten und ist durch rasche Normalisierung des EEG gekennzeichnet (9, 184). Die Biotransformation des Etomidat und des Alfentanil erfolgt durch hepatische Metabolisierung und verläuft bei beiden mit einer Halbwertszeit (= biologische HWZ) von 70 Minuten (127, 129, 162, 163). Infolgedessen ergibt sich aus dem pharmakokinetischen Profil der Kombinationsanästhesie eine relativ gute Steuerbarkeit, die es erlaubt, kurzfristig und ohne Kumulationsgefahr die Narkosedauer zu verlängern.

Die Symptomatik der Schutzreflexe in den Narkosestadien I-III läuft beim Erwachen in umgekehrter Reihenfolge und ist vor allem durch das Exzitationsstadium in der Aufwachphase gekennzeichnet. Die Ursache der Myoklonien ist nach DOENICKE et al. (43) und RENEMAN et al. (154) in der Neokortexsuppression des Etomidat verankert und der daraus resultierenden Enthemmung der Hirnstammaktivität. BAIKER-HEBERLEIN et al. (2) sowie SCHOMBURG et al. (160) erklären dagegen die Exzitationen durch das Etomidat bei der Katze mit einer Steigerung der monosynaptischen Reflexe, die eine spinale Enthemmung hervorruft. Nach WAUQUIER et al. (184) sowie BROWN et al. (13) zählt Alfentanil ebenso zu den exzitationsfördernden Pharmaka, die bei Hund und Kaninchen beobachtet werden. Die Häufigkeit und Stärke der Exzitationen bei der Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie liegt nach eigenen Untersuchungen in der selben Größenordnung, wie sie auch bei Hund und Kaninchen (3, 56) auftreten. Die klassische Meinung, daß Opiate bei der Katze paradoxe Reaktionen und Raserei verursachen (82), wird nach SCHATZMANN und HAUSER (159) nicht mehr voll akzeptiert. Allerdings können ERHARDT et al. (52) bei der Katze nach i.m. Applika-

tion von Metomidat/Fentanyl-Kombination eine mittellange operationstüchtige Hypnoanalgesie erzielen, die jedoch im Zusammenhang mit Manipulation und Geräuschen in der Einschlaf- und Aufwachphase häufig von Exzitationen begleitet ist. Die Erregungsschwelle im Narkosestadium II kann nach ERHARDT et al. (56) durch prophylaktische Prämedikation mit subklinischen Azaperon-Dosen so angehoben werden, daß die Exzitationserscheinungen nahezu vollständig eliminiert werden. Diese Erfahrungen können bei Hund (56), Kaninchen (3) und auch in der vorliegenden Arbeit für die Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie (nicht jedoch für die Alphaxolon/Alphadolon-Steroidanästhesie) bei der Katze voll bestätigt werden. Die i.m. Applikation mit 0,25 mg Azaperon/kg KGW, die 10 Minuten vor der Einleitung erfolgt, reduziert die Exzitationsrate in der Aufwachphase so eindrucksvoll, daß sie neben Atropin ein obligater Bestandteil der Prämedikation in der Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie bleiben sollte. Da die Prämedikationsdosis des Azaperon keine klinischen Veränderungen im Verhalten bzw. Motorik verursacht, kann man nicht von einer Neuroleptanalgesie sprechen. Nach eigenen Untersuchungen sinkt die Herzfrequenz bei der Katze in der 1. Minute nach Etomidat/Alfentanil-Injektion um maximal 25%. Diese Reduktion ist beinahe identisch mit den Werten, die BAUER (3) und SEILER (165) bei Kaninchen und Hunden feststellen. Insgesamt ist die Kreislagsituation bei der Katze stabil. Bei der Interpretation der Herzfrequenzsenkung muß bedacht werden, daß der Wachwert an der oberen Grenze des physiologischen Ruhewertes liegt, der nach SPÖRRI (169) bei der Katze mit 110-140 Herzschläge/min angegeben wird. Für Etomidat werden bei Mensch (45, 115) und Tier (99, 100, 134) nur geringgradige Veränderungen der Kreislaufparameter registriert. Demzufolge ist auch die Herzfrequenzreduktion durch Erhöhung der Vagusaktivität bedingt und wird, wie bereits erwähnt, von Alfentanil provoziert. Da Etomidat selbst bei der Katze nach PFEIFFER et al. (149) sowie SKOVSTED und SAPTHAVICHAIKUL (168) eine präganglionäre Dämpfung der Sympathikusaktivität bewirkt, ist es indirekt an dem erhöhten Parasympathikotonus beteiligt. Ähnliche Ergebnisse werden auch bei Mensch und Hund beschrieben (88, 99). Der folgende kontinuierliche Atem- und Herzfrequenzanstieg beruht auf der Biotransformation beider Pharmaka. Das gelegentliche Auftreten von Tachypnoe

bzw. Tachykardie kann man in einer Katecholaminfreisetzung vermuten, da zu dieser Zeit meist nur eine oberflächliche Anästhesie oder Exzitationen beobachtet werden (s. Versuchsreihe 1.1). Wie bei Kaninchen und Hund wird auch hier eine nicht signifikante Verstärkung der Atemfrequenzreduktion durch Azaperon festgestellt (3, 71, 101). Dagegen erniedrigt sich die Herzfrequenz bei der Etomidat/Alfentanil-Kombination bei der Katze mit Azaperon-Prämedikation signifikant. Die Ursache liegt in der kardiovaskulären Depression des Azaperon, das nach HAPKE und PRIGGE (81) alpha-adrenolytische und negativ inotrope Eigenschaften besitzt. Sie können dies bei Hund, Katze und Ratte nachweisen, was auch andere Autoren beim Schwein bestätigen (120, 126, 145).

Obwohl klinisch Neuroleptie-Symptome nach alleiniger Azaperon-Prämedikation bei der Katze nicht feststellbar sind, ist es offensichtlich, daß die subklinische Azaperondosis in der Lage ist, die zentralen Effekte von Etomidat und Alfentanil zu potenzieren. Dies zeigt sich vor allem in der signifikanten Verlängerung der Aufwach- und Rekonvaleszenzphase. Diese werden aber gern in Kauf genommen, da durch die Azaperon-Prämedikation die unangenehmen Myoklonien bei der Katze beinahe vollständig beseitigt werden.

4.2. Klinischer Verlauf der Alphaxalon/Alphadolon-Steroidanästhesie

Die i.v. Narkoseeinleitung mit 4,5 mg Alphaxalon und 1,5 mg Alphadolon/kg KGW verursacht bei allen untersuchten Katzen mit und ohne Prämedikation einen schnellen und exzitationslosen Verlust der Stell- und Haltereфлекse. Wenige Sekunden danach, d.h. bei Injektionsende (nach 20-25 Sekunden), beginnt bereits das Toleranzstadium. Mit der gewählten Dosierung wird eine chirurgische Toleranzphase von etwa 6 Minuten bewirkt. Sie entspricht den Angaben aus der Literatur (20, 23). Die Analgesie und Muskelrelaxation sind bei allen Tieren zufriedenstellend. Dagegen ist die Intubationsfähigkeit bei nahezu 50% der nicht prämedizierten Katzen deutlich eingeschränkt und vorwiegend durch Ödematisierung der Zunge und des Kehlkopfbereiches gekennzeichnet. Bei 2 Katzen löst die Prüfung des Husten- und Würgereflexes laryngeale Spasmen aus,

die von vagal bedingter Bradykardie begleitet sind.

DODMAN (40) und MIDDLETON et al. (130) stellen ebenfalls während der Steroidanästhesie bei Katzen Ödeme an Pfoten, Ohren und Lippen fest, die nach ihrer Meinung Ausdruck anaphylaktoider Reaktionen sind. Nach DOENICKE et al. (41) ist beim Mensch der Lösungsvermittler Cremophor EL der Urheber der anaphylaktoiden Reaktionen, die durch Freisetzung von Histamin und histaminähnlichen Substanzen gekennzeichnet sind. Auch andere Untersuchungen bestätigen solche unterschiedlich heftigen anaphylaktoiden Reaktionen bei Mensch und Tier (4, 5, 59, 156, 182).

Nach WIRTH et al. (187) und LORENZ et al. (124) reagieren besonders Hunde auf i.v. Cremophor-Gaben äußerst empfindlich. Katzen sind dagegen weniger empfindlich und bei Nagetieren können wiederum keine Überempfindlichkeitsreaktionen mit Cremophor EL ausgelöst werden. Die unterschiedliche Symptomatik der Histaminliberation beruht nach LORENZ et al. (125) auf der Tatsache, daß der Histamingehalt des gleichen Organs, von Tier zu Tier, und des gleichen Individuums, von Organ zu Organ, variiert. Das typische Lecken des Nasenspiegels während der i.v. Einleitung und der nicht selten auftretende Leckdrang an den Vorderpfoten in der Aufwachphase der Versuchsreihe 2.3 ist auf histaminbedingten Juckreiz zurückzuführen. Die allmähliche Beschleunigung der Herzfrequenz im Toleranzstadium kann ebenso auf einer kontinuierlichen Histaminausschüttung beruhen, wie das auch von DOENICKE et al. (41) beim Menschen beschrieben wird. Dagegen ist nach DODDS und TWISSEL (38, 39) sowie CHILD et al. (23) die Herzfrequenzerhöhung bei der Katze reflektorisch bedingt. Sie wird durch Stimulation der Pressorrezeptoren verursacht. Die Reflex tachykardie ist die Folge der peripheren Vasodilatation. Sie wird bei der Katze nach SAPTHAVICHAIKUL et al. (157) durch präganglionäre Depression der Sympathikusaktivität bewirkt. Ähnliche Ergebnisse werden bei Mensch und Tier verschiedentlich beschrieben (17, 79, 180). DODDS und TWISSEL (39) können bei der Katze die Hypotonie und Tachykardie durch Substitution von Adrenergika bestätigen. Andere Autoren behaupten, die Hypotonie beruhe auf der negativ inotropen Wirkung der beiden Steroidanästhetika (66, 74, 148, 181). Die eigenen Untersuchungen bestätigen allerdings die Meinung von DOENICKE et al. (41), da es nach Prämedikation des ver-

meintlichen Histaminrezeptorenblockers Azaperon (98), vermutlich durch Inhibierung der Histaminwirkung, zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz kommt (Abb. 7).

Obwohl es nach eigenen Untersuchungen unmittelbar p.i. zu einem initialen Abfall der Atemfrequenz bis zu 50% kommt, wird ein Atemstillstand nie beobachtet. Da in der Literatur bei Mensch (17, 30, 177), Katze (23, 79, 130) und anderen Spezies (27, 29, 66) nur unwesentliche Einflüsse von Alphaxalon /Alphadolon auf das respiratorische System beschrieben werden, muß bezüglich der vermeintlichen "Atemdepression" berücksichtigt werden, daß die Wachwerte aufregungsbedingt über den physiologischen Ruhewerten der Katze liegen. Die daraussfolgende Sympathikusdämpfung unmittelbar p.i. bedingt vermutlich ein momentanes Vagusübergewicht, das sich dann in Atemfrequenzsenkung äußert. Da während der chirurgischen Toleranzphase die Lid- und Zwischenzehenreflexe ausfallen und der Kornealreflex meist erhalten bleibt, scheinen diese Parameter als Anhaltspunkte für die Beurteilung der Narkosedauer bzw. -tiefe geeignet zu sein. Für die Anästhesiedauer unter den beiden Pregnandionen ist nicht nur, wie bei allen Kurzhypnotika, die schnelle Umverteilung von Gehirn in gut durchblutete Organe von Bedeutung, sondern vorwiegend die hohe hepatische Metabolisierungsrate verantwortlich (18, 22, 146).

Der hohe Sicherheitsindex, die kurze Halbwertszeit und die geringe Speicherung im Fettgewebe erlauben es, die Anästhesie bei der Katze, ohne große Gefahr einer Kumulation, zu verlängern (38, 60, 79, 159).

Nach eigenen Untersuchungen verläuft die Aufwachphase fast ausnahmslos mit Exzitationen. Sie äußern sich unterschiedlich stark in Form von Ruderbewegungen, Opisthotonus und tonisch-klonischen Muskelkontraktionen. Diese unangenehmen Nebenerscheinungen der beiden Pregnandione werden bei der Katze auch von DODMAN (40) sowie NAGEL und FRITSCH (135) beschrieben. Im Gegensatz zu der Kombinationsanästhesie von Etomidat/Alfentanil, kann die Erregungsschwelle der Krampfbereitschaft mit den subklinischen Dosen von 0,25 mg Azaperon/kg KGW nicht beeinflusst werden. Die Intensität und Quantität der Exzitationen bleiben in der Aufwachphase nahezu unverändert. Aus diesem Grunde scheint die niedrige Azaperonprämedikation als Exzitationsprophylaxe bei der Alphaxalon/Al-

phadolon-Anästhesie ungeeignet zu sein. Hier hat sich an der Chirurgischen Tierklinik München die s.c. oder i.m. Applikation mit 1-2 mg Diazepam/kg KGW als geeignet erwiesen, wie sie von NAGEL und FRITSCH (135) empfohlen wird.

Mit der Azaperon-Prämedikation wird die initiale Reduktion der Atemfrequenz zu Beginn des Toleranzstadiums nicht signifikant verstärkt. Die niedrigste Herzfrequenz beträgt dagegen nach der Azaperon-Prämedikation ca. 30% weniger als vor dem Versuchsbeginn. Verglichen mit der Versuchsreihe, die mit Alphaxalon/Alphadolon-Kombination ohne Prämedikation erfolgt, ist ein signifikanter Einfluß des Azaperon auf die Herzfrequenz nicht zu übersehen (s. Tab. 7 und Abb. 6). Die Ursache liegt, wie schon erwähnt, vermutlich im Histaminrezeptoren-Blockereffekt der Butyrophenonderivate (67, 76, 82, 98, 176). Die zentrale Sympathikolyse des Azaperon und die nach HAPKE und PRIGGE (81) beschriebene Hemmung der Herzkontraktionskraft könnten synergistischen Einfluß auf die Herzfrequenzdepression ausüben.

Da Ödeme im Maul- und Rachenraum, Lecksucht und Juckreiz in der Toleranz- und Aufwachphase durch Azaperon-Prämedikation verhindert werden, können diese Effekte ebenfalls mit Blockade der Histaminrezeptoren erklärt werden (67, 76, 98). Dauer und Tiefe der durch die beiden Steroide hervorgerufene Narkose, wie auch die signifikant verlängerte Aufwach- und Rekonvaleszenzphase sprechen für eine potenzierte Wirkung der Azaperonprämedikation (82).

4.3. Klinische Erfahrungen mit Etomidat/Alfentanil-Kurznarkose

In einem Zeitraum von 18 Monaten wurde an der Chirurgischen Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München die Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie, neben der Steroidkurznarkose und der bekannten Ketamin/Xylazin-Narkose, an ca. 200 Katzen durchgeführt. Indikationen für die Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie sind kurze chirurgische Interventionen (Wundrevision, Kastration männlicher Tiere, Anlegen eines Ankyloblepharon, Zahnsanierung, Verbandswechsel etc.), diagnostische Maßnahmen (Erstellung von Röntgenaufnahmen, Endoskopie, Maul- und Ohrenuntersuchungen etc.) und vorwiegend die Einleitung zur Inhalationsnarkose für die Ab-

dominal- bzw. Knochenchirurgie.

Die Basisanästhesie wird in der Regel mit 2,0 mg Etomidat und 0,03 mg Alfentanil/kg KGW durchgeführt. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte für 2,0 mg Etomidat und 0,03 mg Alfentanil/kg KGW etwa 5 sec betragen. Bei alten und moribunden Patienten erfolgt die Einleitung langsamer und nach Wirkung. Die Injektion muß streng i.v. erfolgen, da bei paravenöser Injektion die Tiere mit starken Abwehrbewegungen reagieren. Für die Schmerzauslösung ist Etomidat verantwortlich, wie verschiedentlich auch in der Humanmedizin berichtet wird (45, 68, 97).

Die Prämedikation mit Atropin und Azaperon erweist sich bei der Etomidat/Alfentanil-Kombination als unumgänglich. Mit Atropin werden nicht nur Nebenwirkungen wie Salivation und Defäkation beseitigt, sondern auch die durch Alfentanil bedingte initiale Herzfrequenzsenkung angehoben. Nach SCHATZMANN und HAUSER (159) ist eine vegetative Stabilisierung bei Katzen immer indiziert. Sie reagieren sehr leicht bei der oberflächlichen Narkosétiefe auf Manipulationen an der Epiglottis, wie sie bei der Intubation auftreten, mit vagalbedingten Laryngospasmen. Die Atropindosierung beträgt 0,05-0,1 mg/kg KGW und kann zusammen mit Etomidat/-Alfentanil in einer Mischspritze verabreicht werden.

Unkooperative Patienten müssen gelegentlich vor dem Anlegen einer Venenverweilkanüle mit 0,5-1,0 mg Azaperon/kg KGW i.m. sediert werden. Die Einleitung erfolgt dann nach Wirkung, wobei meist nur die Hälfte der Et/Af-Richtdosis benötigt wird. Allerdings geht bei einer klinischen Sedierung der Tiere der ursprüngliche Charakter der Hypnoanalgesie - Kurznarkose ohne Nachschlaf - größtenteils verloren. Ansonsten ist die Exzitationsprophylaxe mit 0,25 mg Azaperon/kg KGW i.m. unmittelbar vor bzw. nach der Einleitung durchzuführen.

Mit der empfohlenen Injektionsgeschwindigkeit von 2,0 mg Etomidat und 0,03 mg Alfentanil/kg KGW/5 sec. wird relativ selten ein vorübergehender Atemstillstand ausgelöst. In 12 von über 200 Fällen wird die initiale Atemdepression mit 0,02 mg Naloxon/kg KGW behoben. Die Möglichkeit, die Alfentanil-Komponente bei der Hypnoanalgesie im Notfall mit Morphinantagonisten aufzuheben, ist ein Vorteil gegenüber herkömmlichen Kurzzeitanästhesien (z.B. Thio-barbiturat- und Steroidmononarkose).

Zur Einleitung einer Inhalationsnarkose sollte kurz vor dem Anhängen an das Inhalationsgrät $1/3-1/2$ der Dosis nachinjiziert werden, da durch die erniedrigte Atemfrequenz das Inhalations-Gas-Gemisch am Anfang nur langsam anfluten kann. Falls dies nicht geschieht, kann der Patient durch die kurze Wirkungsdauer der Kombinationsanästhesie während der Anflutungsphase der Gasanästhetika erwachen. Nach Beendigung der Inhalation und Abfluten des Inhalationsgases nehmen die Tiere nach 10-15 Minuten exzitationslos die Brustlage ein.

Die kurze Halbwertszeit und die relativ große therapeutische Breite von Etomidat/Alfentanil erlauben, die Narkosedauer bei Bedarf mit $1/3-1/2$ der Initialdosis gefahrlos zu verlängern, ohne daß man kumulative Effekte, wie sie bei Thiobarbituraten auftreten, befürchten muß (62. 159).

Bei 6 Katzen, die zur Euthanasie bestimmt waren, kann die große therapeutische Breite der Etomidat/Alfentanil-Kombination nachgewiesen werden. Nach der Einleitung wird die Narkotikumkombination langsam und kontinuierlich i.v. appliziert. Erst bei 10 facher Überdosierung kann ein Exitus letalis durch Herzstillstand erreicht werden.

Wie nach jeder Anästhesie, ist auch bei Etomidat und Alfentanil von besonderer Bedeutung, daß die Tiere in ruhiger und warmer Umgebung aufwachen, da auch mit Azaperon-Prämedikation zu Beginn der Aufwachphase exzitationsfördernde Hyperakusie bzw. Hypersensibilität vorliegen.

4.4. Schlußbetrachtungen

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Dosis der Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie kann sich in der klinischen Anwendung als Kurzzeit- bzw. Einleitungsanästhesie bei der Katze mit Erfolg behaupten. Die Nebenwirkungen dieser Hypnoanalgesie lassen sich mit entsprechenden Prämedikationen größtenteils beseitigen. Sie scheint aus Gründen der gefahrlosen Nachdosierung und möglichen Antagonisierung der i.v. Thiobarbituratnarkose und wegen der fehlenden Histaminliberierung auch der Steroidanästhesie überlegen. Da seit kurzem die Pregnanolonkombination wegen der histaminoiden Effekte des Lösungsvermittlers in der BRD nicht mehr im Handel

ist, stellt die Kombination von Etomidat/Alfentanil derzeit die einzig empfehlenswerte Kurzzeitanästhesiemethode bei der Katze dar.

5. Zusammenfassung

Im Literaturteil werden die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften der in der vorliegenden Arbeit angewandten Anästhetika Alfentanil, Etomidat, Azaperon und Alphaxalon/Alphadolon beschrieben.

Im ersten Abschnitt der eigenen Untersuchungen wird in 4 gestaffelten Dosierungsreihen von je 6 Katzen eine optimale Dosierung der neuen i.v. Kurzzeitanästhesie ermittelt, die aus dem Hypnotikum Etomidat und dem Analgetikum Alfentanil besteht.

Im zweiten Abschnitt wird die als günstigste ermittelte i.v. Dosis von 2,0 mg Etomidat und 0,03 mg Alfentanil/kg KGW und die adäquate i.v. Dosis von 4,5 mg Alphaxalon und 1,5 mg Alphadolon/kg KGW jeweils an 13 Tieren einem klinischen Vergleich unterzogen.

Während der Untersuchung werden die Reflexe zur Beurteilung der Narkosedauer bzw. -tiefe, Atem- und Herzfrequenz in der narkotischen bzw. postnarkotischen Phase, Parameter der Aufwach- und Rekonvaleszenzphase beobachtet und die aufgetretenen Nebenwirkungen dokumentiert.

Sowohl die Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie als auch die Alphaxalon/Alphadolon-Steroidanästhesie bewirken eine chirurgische Toleranz von ca. 6 Minuten. Bei beiden Anästhesiearten kommt es in der Aufwachphase zu Exzitationen. Aus diesem Grunde werden in 2 Versuchsreihen jeweils 13 Katzen mit dem Neuroleptikum Azaperon (0,25 mg/kg KGW) prämediziert.

Im Falle der Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie gelingt es mit subklinischen Dosen von Azaperon die Exzitationsrate fast vollständig zu beseitigen. Weiterhin verlängert die Prämedikation die chirurgische Toleranzphase um ca. eine Minute.

Bei der Pregnandionanästhesie mit Alphaxalon/Alphadolon beeinflusst die Azaperon-Prämedikation die Exzitationsanfälligkeit

nicht, die Dauer der chirurgischen Toleranz verlängert sich ebenfalls um ca. eine Minute. Darüberhinaus können die histaminoiden Reaktionen des Lösungsvermittlers Cremophor EL durch Azaperon-Prämedikation verhindert werden.

Praktische Erfahrungen mit der Etomidat/Alfentanil-Kombination, an 200 Katzen zur Kurz- bzw. Einleitungsanästhesie einer Inhalationsnarkose gesammelt, werden gesondert in einem Diskussionsabschnitt abgehandelt.

Die Etomidat/Alfentanil-Hypnoanalgesie stellt als Kurzzeitanästhesie mehr als eine Alternative zur Alphaxalon/Alphadolon-Steroidanästhesie bei der Katze dar.

6. Summary

Comparative study of two short-acting anesthesia in cats: hypnoanalgesia with etomidate/alfentanil and steroidanesthesia with alphaxalone/alphadolone

The literature part of this study describes the chemical and pharmacological features of the anesthetics alfentanil, etomidate, azaperone and alphaxalone/alphadolone.

In the first part the most favourable dosage range of this new i.v. short-acting combination of the hypnotic agent etomidate with the analgetic agent alfentanil is determined by four dosage series with either six cats.

In the second part the combination of 2,0 mg etomidate with 0,03 mg alfentanil/kg body weight is clinically compared with the combination of 4,5 mg alphaxalone with 1,5 mg alphadolone /kg body weight in 13 cats.

Reflexes are observed in order to judge duration and depth of these anesthetic methods as well as respiratory and heart rate in the narcotic and in the postnarcotic phase, parameters of the awakening and the recovery phase as well as the side effects are registered.

Both the hypnoanalgesia with etomidate/alfentanil and the steroidanesthesia with alphaxalone/alphadolone cause a surgical tolerance of about six minutes. With both kinds of anesthesia there is frequently excitation during the awakening. For this reason 13 cats in either of the two testseries are premedicated with the neuroleptic agent azaperone in a very low dosage (0,25 mg/kg body weight).

In the case of the etomidate/alfentanil hypnoanalgesia the application of subclinical doses of azaperone leads to an almost complete reduction of excitations. Furthermore the phase of surgical tolerance is prolonged by about one minute with the premedica-

tion.

Concerning the alphaxalone/alphadolone pregnandionanesthesia the premedication with azaperone does not influence the susceptibility for excitations, where as the duration of the surgical tolerance also is prolonged by about one minute. Furthermore the application of azaperon inhibits the histamine reactions of the soluble agent cremophor EL.

Practical experiences with the etomidate/alfentanil combination used in 200 cats for a short-acting anesthesia or an induction for an inhalation anesthesia are discussed seperately. The etomidate/alfentanil hypnoanalgesia as a short-acting anesthetic represents more than an alternative to the alphaxalone/alphadolone steroid anesthesia in cats.

7. Literaturverzeichnis

- 1) BACHMEIER, J.:
Klinische Erfahrungen mit der Azaperon-Etomidat-Narkose
beim Läufer Schwein in der experimentellen Chirurgie unter
Praxisverhältnissen.
Vet. Med. Diss., München (1984)

- 2) BAIKER-HEBERLEIN, M.; P. KENINS, H. KIKILLUS, H-M. MEINCK
und E.D. SCHOMBURG :
Investigations on the Site of the Central Nervous Action
of the Short-Acting Hypnotic Agent R-(+)-ethyl-1-(alpha-
Methyl-(Benzyl)Imidazole-5-Carboxylate (Etomidate) in Cats.
Anästhesist, 28, 78-84 (1979)

- 3) BAUER, M.:
Untersuchungen zur Kurzzeit-Kombinationsnarkose mit Alfentanil und Etomidat beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München (1984)

- 4) BEAMISH, D. und D.T. BROWN:
Adverse Responses to i.v. Anesthetics.
Br. J. Anaesth., 53, 55-58 (1981)

- 5) BENOIT, V., O.CHADENSON, B. DUCLOUX, C.M. VEYSSEYRE, J.P.
BRINGUIER, C. VEYSSEYRE und J. DESCOTES:
Hypersensitivity Reactions to Althesin Infusion: Measurement
of Complement Involvement.
Anaesthesia, 38, 1079-1083 (1983)

- 6) BIMAR, J. und LEPOULEUF, N.:
Les effets sur le systeme nerveux central du CT 1341.
Ann. Anesth. Franc., 14, 491-515 (1973)

- 7) BLAKE, D.W. und P.I. KORNER:
Effects of Ketamine and Althesin Anesthesia on Baroreceptor-Heart Rate Reflex and Hemodynamics of Intact and Pontine Rabbits.
J. Auton. Nerv. Syst., 5, 145-154 (1982)

- 8) BOLLWAHN, W.:
Anästhesie und Sedation.
aus: Klinik der Schweinekrankheiten,
Hrsg.: SCHULZE, W., K. BICKHARDT, W. BOLLWAHN, G. v.MICKWITZ
und H. PLONAIT
Schaper, Hannover (1980)

- 9) BOREL, J.D., J.B. BENTLEY, T.J. GILLESPIE, A.J. GANDOLFI
und B.R. BROWN:
Pharmacokinetics of High and Low Dose Alfentanil.
Anesthesiology, 57, 439-443 (1983)

- 10) BOULAY, J.L.:
Anesthesia with CT 1341 in the Dog and Cat: Remarks of a Practitioner.
Point Vet., 12, 69-72 (1981)

- 11) BOUYARD, P., G. COTTE, E. MESDJIAN, J.A. GASTAUT, G. JADOT,
und M. MARTELLI:
Place du CT 1341 (Alfathesine) parmi les stéroïdes anesthésiques: ses propriétés pharmacodynamiques.
Ann. Anesth. Franc., 14, 481-490 (1973)

- 12) BROWN, J.H., B.J. PLEUVRY und B. KAY:
Respiratory Effects of a New Opiate Analgesic, R 39209, in the Rabbit: Comparison with Fentanyl.
Br. J. Anaesth., 52, 1101-1106 (1980)

- 13) BROWN, J.H. und B.J. PLEUVRY:
Antagonism of the Respiratory Effects of Alfentanil and Fentanyl by Naloxone in the Conscious Rabbit.
Br. J. Anaesth., 53 1033-1037 (1981)

- 14) BRÜCKNER, J.B., J.W. GETHMANN, D. PATSCHKE, J. TARNOW und A. WEYMAR:
Untersuchungen zur Wirkung von Etomidat auf den Kreislauf des Menschen.
Anaesthesist, 23, 322-330 (1974)

- 15) BUBMANN, H.:
Die Narkose mit Alfentanil und Etomidat bei der Ratte.
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)

- 16) BUNTENKÖTTER, S.:
Elektrokardiographische Befunde bei Jungschweinen während der Narkoseprämedikation mit Atropin/Azaperon in alternierender Applikationsfolge.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 83, 207-211 (1976)

- 17) CAMPBELL, D., A.C. FORRESTER, D.C. MILLER, I. HUTTON, J.R. KENNEDY, T.D.V. LAWRIE, A.R. LORIMER und D. McCALL:
A Preliminary Clinical Study of CT 1341 - a Steroid Anaesthetic Agent.
Br. J. Anaesth., 43, 14-24 (1971)

- 18) CARD, B., J.R. McCULLOCH und D.A.H. PRATT:
Tissue Distribution of CT 1341 in the Rat; An Autoradiographic Study.
Postgrad. Med. J. (Suppl. 2), 48, 34-37 (1972)

- 19) CARSON, I.W., J. GRAHAM und I.W. DUNDEE:
Recovery from Althesin: A Comparative Study with Thiopentone and Methohexitone.
Br. J. Anaesth., 47, 358-364 (1975)

- 20) CHILD, K.J., J.P. CURRIE, B. DAVIS, M.G. DODDS, D.R. PEARCE
und D.J. TWISSELL:
The Pharmacological Properties in Animals of CT 1341 - A New
Steroid Agent.
Br. J. Anaesth., 43, 2-13 (1971)
- 21) CHILD, K.J., A.F. ENGLISH, H.G. GILBERT und E.A. WOOLLETT:
An Endocrinological Evaluation of CT 1341 (Althesin) with
Special Reference to Reproduction.
Postgrad. Med. J. (Suppl. 2), 48, 51-55 (1972)
- 22) CHILD, K.J., W. GIBSON, G. HARNBY und J.W. HART:
Metabolism and Excretion of CT 1341 (Althesin) in the Rat.
Postgrad. Med. J. (Suppl. 2), 48, 37-42 (1972)
- 23) CHILD, K.J., B. DAVES, M.G. DODDS und D.J. TWISSELL:
Anesthetic, Cardiovascular and Respiratory Effects of a New
Steroidal Agent CT 1341: A Comparison with other Intravenous
Anesthetic Drugs in the Cat.
Br. J. Pharmacol., 46, 189-200 (1972)
- 24) CLARKE, K.W.:
Effect of Azaperone on the Blood Pressure and Pulmonary
Ventilation in Pigs.
Vet. Rec., 85, 549-651 (1972)
- 25) COLVIN, M.P., T.M. SAVEGE, P.E. NEWLAND, E.J.M. WEAVER, A.F.
WATERS, J.M. BROOKES und R. INNISS:
Cardiorespiratory Changes Following Induction of Anesthesia
with Etomidate in Patients with Cardiac Disease.
Br. J. Anaesth., 51, 551-556 (1979)
- 26) COOPER, J.E. und L. FRANK:
Use of the Steroid Anesthetic CT 1341 in Birds.
Vet. Rec., 92, 474-479 (1973)

- 27) COPLAND, M.D.:
The Effects of CT 1341, Thiopentone and Induction-Delivery Time on the Blood Gas and Acid-Base Status of Lambs Delivered by Caesarean Operation and on the Onset of Respiration.
Aust. Vet. J., 53, 436-439 (1977)

- 28) CORBETT, H.R.:
The Use of Saffan in the Dog.
Aust. Vet. Pract., 7, 184-188 (1977)

- 29) COX, J.E., S.H. DONE, P. LEES und J.R. WALTEN :
Preliminary Studies of the Actions of Alphaxalone and Alphadolone in the Pig.
Vet. Rec., 97, 497-498 (1975)

- 30) CRAIG, J., G.M. COOPER und J.W. SEAR:
Recovery from Day-Case Anesthesia. Comparison between Methohexitone, Althesin and Etomidate.
Br. J. Anaesth., 54, 447-451 (1982)

- 31) CURTIS, R. und J.M. EVANS:
The Effects of Doxapram Hydrochloride on Cats Anesthetized with either Saffan or Thiopentone Sodium.
J. Small Anim. Pract., 22, 77-83 (1981)

- 32) CURTIS, R., J.E. JEMMETT und P.G. HENDY:
Saffan (CT 1341) as an Anesthetic Agent for the Budgerigar *Melopsittacus Undulatus*.
J. Small Anim. Pract., 18, 465-472 (1977)

- 33) D'AUBIOL, J., W. VAN GERVEN, L. WOUTERS, M. VAN REUSEL, R. XHONNEUX und R. RENEMAN:
Cardiovascular and Respiratory Effects of Alfentanil in Conscious Dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 39 209/23 (1982)

- 34) DAVIS, B. und D.R. PEARCE:
 An Introduction to Althesin (CT 1341).
 Postgrad. Med. J. (Suppl. 2), 48, 13-17 (1972)

- 35) DE CASTRO, J., A. VAN DE WATER, L. WOUTERS, R. XHONNEUX
 R. RENEMAN und B. KAY:
 Comparative Study of Cardiovascular, Neurological and Metabolic Side Effects of Eight Narcotics in Dogs.
 Acta Anaesth. Belg., 30, 5-99 (1979)

- 36) De LANGE, S., N. de BRULJN, T.H. STANLEY und M.G. BOSCOE:
 Alfentanil-Oxygene Anaesthesia. A Comparison of Continuous Infusion and Frequent Bolus Techniques for Coronary Artery Surgery.
 Anaesthesiology, 55, 42 (1981)

- 37) DIMIGEN, J. und J. REETZ:
 Versuche zur Schmerzausschaltung beim Schwein mit dem Neuroleptikum Azaperon und dem Hypnotikum Metomidat.
 Dtsch. Tierärztl. Wschr., 77, 470-473 (1970)

- 38) DODDS, M.G. und D.J. TWISSEL:
 CT 1341 and Thiopentone Compared in Feline Anesthesia by an Intermittent Injection Technique.
 J. Small Anim. Pract., 14, 487-492 (1973)

- 39) DODDS, M.G. und D.J. TWISELL:
 Effect of Althesin (CT 1341) on Circulatory Responses to Adrenaline and on Halothane-Adrenaline Cardiac Dysrhythmias in the Cat.
 Postgrad. Med. J. (Suppl. 2), 48, 17-24 (1972)

- 40) DODMAN, N.H.:
 Complications of Saffan Anesthesia in Cats.
 Vet. Rec. 107, 481-483 (1980)

- 41) DOENICKE, A., W. LORENZ, R. BEIGL, H. BEZECNY, G. UHLIG,
L. KALMAR, B. PRAETORIUS und G. MANN:
Histamine Release after Intravenous Application of Short-
Acting Hypnotics: A Comparison of Etomidate, Althesin (CT
1341) and Propanidid.
Br. J. Anaesth., 45, 1097-1104 (1973)

- 42) DOENICKE, A., E. WAGNER und K.H. BEETZ:
Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden
i.v. Hypnotika (Propanidid, Etomidate und Methohexital).
Anaesthesist 22, 353-356 (1973)

- 43) DOENICKE, A. J. KUGLER, G. PENZEL, M. LAUB, K. KALMAR
J. KILIAN und H. BEZECNY:
Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen
barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnotikum.
Anaesthesist, 22, 357-366 (1973)

- 44) DOENICKE, A., D. GABANYI, H. LEMCE und M. SCHÜRK-BULICH:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirken-
den i.v. Hypnotika: Etomidate, Propanidid, Methohexital.
Anaesthesist, 23, 108-115 (1974)

- 45) DOENICKE, A.:
Etomidate
Anaesthesist, 27, 51 (1978)

- 46) DOENICKE, A und W. LORENZ:
Histaminfreisetzung durch Arzneimittel.
Anaesthesist, 32, 39 (1983)

- 47) DOENICKE, A, H. SUTTMANN, CH. BRETZ, D. EPPICH , W. LORENZ
und A. SCHMAL:
Alfentanil/Fentanyl-Histaminfreisetzung und Katecholamine.
Anaesthesist 32, 39 (1983)

- 48) DOWNING, J.W., R.J.R. BULEY, J.G. BROCK-UTINE und P.C. HOULTON:
Etomidate for Induction of Anaesthesia at Caesarean Section Comparison with Thiopentone.
Br. J. Anaesth., 51, 135-140 (1979)
- 49) DYE, D. und J. WATKINS:
Suspected Anaphylactic Reaction to Cremopher EL.
Br. Med. J., 280, 1353-1355 (1980)
- 50) EKHART, E. und W.F. LIST:
Die Wirkung von Etomidate auf den Liquordruck.
Prakt. Anaesth., 13, 502-507 (1978)
- 51) ERHARDT, W., G. NEUMANN, U. PFEIFFER, M. BIRK und G. BLÜMEL:
Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als Kurz- und Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin.
Anaesthesist, 27, 228-233 (1978)
- 52) ERHARDT, W., R. FRITSCH, K. CHRIST, P. SPRENGER und G. BLÜMEL:
Anaesthesia with Fentanyl-Metomidate in the Cat and its Effects on Respiration and Circulation.
J. Small Anim. Pract., 19, 401-407 (1978)
- 53) ERHARDT, W., I. WRIEDT-LÜBBE, M.L. SCHMELLER, G. NEUMANN, CH. PFEIFFER, U. PFEIFFER, W. TÖLLE und G. BLÜMEL:
Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimentellen Chirurgie.
Anaesthesist, 28, 359-367 (1979)
- 54) ERHARDT, W., C. SCHOLZ, G. NEUMANN, A. IPPISCH, W. KRAFT und G. BLÜMEL :
Die Anaesthesie der Ratte mit Carfentanyl und Etomidate.
Z. Versuchstierk., 23, 195 (1981)

- 55) ERHARDT, W., R. SEILER, W. KOHLER, V. RIEDL, H. OBERWALLNER, G. SCHUBERT, S. STAIMER, G. BLÜMEL und H. SCHEBITZ:
Die Kurznarkose beim Hund mit Alfentanil und Etomidat
in: 28. Jahrestagung DVG Kleintierkrankheiten, Frankfurt, 1982
Referateband, 287-291 (1982)
- 56) ERHARDT, W., H. OBERWALLNER, V. RIEDL, B. TIELEBIER-LANGENSCHIEDT, M. HAARMANN und G. BLÜMEL:
Eine prophylaktische Maßnahme zur Ausschaltung von Erregungszuständen vor, während und nach der Narkose durch Gabe subklinischer Dosen von Azaperon beim Hund.
in: 29. Jahrestagung DVG Kleintierkrankheiten, Hannover 1983
Referateband, 123-124 (1983)
- 57) ERHARDT, W., M. HEBESTEDT, H. RECHL, V. RIEDL, J. BACHMEIER, W. BOLLWAHN, H. SCHEBITZ und G. BLÜMEL:
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon (R 1929) i.m. und Etomidat (R 16660) i.v. .
Tierärztl. Umsch., 38, 463-468 (1983)
- 58) ERHARDT, W., R. SEILER, B. TIELEBIER-LANGENSCHIEDT, M. HAARMANN, H.J. REIMANN und G. BLÜMEL:
Vergleichsuntersuchungen zweier Kurznarkosemethoden beim Hund; Thiamylal zu Alfentanil/Etomidat.
in: 30. Jahrestagung DVG Kleintierkrankheiten, Hamburg 1984
Referateband, 86 (1984)
- 59) ERHARDT, W., R. SEILER, V. RIEDL, G. ASCHENBRENNER und G. BLÜMEL:
Die Kurzzeithypnoanalgesie mit Etomidat/Alfentanil beim Hund - Untersuchungen zu Kreislauf und Atmung.
Berl. Münch, Tierärztl. Wochenschr., 98, im Druck (1985)
- 60) EVANS, J.M., K.W. ASPINALL und P.G. HENDY:
Clinical Evaluation in Cats of a New Anaesthetic CT 1341.
J. Small Anim. Pract., 13, 479-486 (1972)

- 61) EVANS, R.H. und R.G. HILL :
The GABA-mimetic Action of Etomidate.
Proceedings of the B.P.S., (1977)

- 62) FAMEWO, C.E. und C.O. ODUGBESAN:
Further Experience with Etomidate.
Can. Anaesth. Soc. J., 25, 130-132 (1978)

- 63) FAMEWO, C.E., C.O. ODUGBESAN und O.O. OSUNTOKUN:
Effect of Etomidate on Intra-Ocular Pressure.
Can. Anaesth. Soc. J., 26, 712-715 (1979)

- 64) FINK, G., D.K. SARKAR, R.C. DOW, H. DICK, N. BORTHWICK,
S. MALNICK und M. TWINE:
Sex Difference in Response to Alphaxalone Anaesthesia may be
Oestrogen Dependent.
Nature, 298, 270-272 (1982)

- 65) FJALLAND, B. und V. BOECK:
Neuroleptic Blockade of the Effect of Various Neurotrans-
mitter Substances.
Acta Pharmacol. Toxicol., 42, 206-211 (1978)

- 66) FOEX, P. und C. PRYS-ROBERTS:
Pulmonary Haemodynamics and Myocardial Effects of Althesin
in the Goat.
Postgrad. Med. J. (Suppl. 2), 48, 24-31 (1972)

- 67) FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
B.I., Mannheim, Wien, Zürich, 3. Aufl. (1980)

- 68) FRAGEN, R.J., N. CALDWELL und E.A. BRUNNER:
Clinical Use of Etomidate for Anaesthesia Induction: A
Preliminary Report.
Anaesth. Analg., 55, 730-733 (1976)

- 69) GARCIA ALCARAZ, C. und R.W. STONE:
A New Anaesthetic (Saffan) for Use in Cats.
Feline Pract., 10, 33-36 (1980)
- 70) GENEVOIS, J.P.:
Anaesthesia for Dogs and Cats with CT 1341 (alphaxalone plus
alphadolone).
Rev. Med. vet., 133, 407-411 (1982)
- 71) GERBIG, T.:
Azaperon (Stresnil) als Sedativum beim Hund.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 92, 12 (1979)
- 72) GHONEIM, M.M. und M.J. VAN HAMME:
Hydrolysis of Etomidate.
Anaesthesiology, 50, 227-229 (1979)
- 73) GOODING, J.M., J.T. WENG, R.A. SMITH, G.T. BERNINGER und
R.R. KIRBY:
Cardiovascular and Pulmonary Responses Following Etomidate
Induction of Anaesthesia in Patients with Demonstrated
Cardiac Disease.
Anaesth. Analg., 58, 40-41 (1979)
- 74) GORDH, T.:
The Effect of Althesin on the Heart in Situ in the Cat.
Postgrad. Med. J. (Suppl. 2), 48, 31-33 (1972)
- 75) GREEN, C.J., M.J.L. HALSEY, S. PRECIOUS und B. WARDLEY-
SMITH:
Alphaxolone - Alphadolone Anaesthesia in Laboratory Animals.
Lab. Anim., 12, 85-89 (1978)
- 76) GREENE, M.J.:
Some Aspects of the Pharmacology of Droperidol.
Br. J. Anaesth., 44, 1272 (1972)

- 77) GYERMMEK, L.:
Increased Toxicity of CT 1341 in Newborn Animals.
Br. J. Anaesth., 46, 604-605 (1974)
- 78) HALL, L.W.:
Althesin in the Larger Animals.
Postgrad. Med. J. (Suppl. 2), 48, 55-58 (1972)
- 79) HALL, L.W.:
Prolonged Anaesthesia.
J. Small Anim. Pract., 17, 661-668 (1976)
- 80) HAMP, W.:
Die Droperidol-Carfentanyl-Etomidate-Narkose beim Hund
Vet. Med. Diss., München (1981)
- 81) HAPKE, J.H. und E. PRIGGE:
Herz- und Kreislaufwirkung von Azaperon.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 79, 500-504 (1972)
- 82) HAPKE, H.J.:
Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen Klinik und
Praxis
Enke, Stuttgart, 2. Aufl., (1983)
- 83) HARDING, R.B.:
Complications of Saffan Anaesthesia in Cats.
Vet. Rec., 107, 54 (1980)
- 84) HARTUNG, E. und G. MERTEN:
Beeinflussung der Atmung durch kombinierte Gabe von Alfentanil
und Etomidat.
Anaesthesist, 32, 315 (1983)

- 85) HEBESTEDT, A.:
Vergleichsuntersuchung verschiedener Anaesthesiemethoden
bei der Maus (Pentobarbital; Ketamin/Xylazin; Carfentanyl/
Etomidate).
Vet. Med. Diss., München (1982)

- 86) HEBESTEDT, M.:
Die Anästhesie beim Schwein unter Azaperon-Etomidat.
Vet. Med. Diss., München (1983)

- 87) HEMPELMANN, G., W. HEMPELMANN, S. PIEPENBROCK, W. OSTER und
G. KARILCZEK:
Die Beeinflussung der Blutgase und Hämodynamik durch Etomi-
date bei myokardial vorgeschädigten Patienten.
Anaesthesist, 23, 423-429 (1974)

- 88) HEMPELMANN, G., W. SEITZ und S. PIEPENBROCK:
Kombination von Etomidate und Fentanyl.
Anaesthesist, 26, 231-238 (1977)

- 89) HEMPELMANN, G., W. SEITZ, E. SCHLEUSSNER und S. PIEPENBROCK:
Klinische Untersuchungen zur Herz- und Kreislaufwirkung
von Morphin.
Anaesthesist 30, 390-396 (1981)

- 90) HERVE, D. und A. FOURNIER:
Electrokardiogram of Cats Anaesthetized with Alfathesin
(Alphaxalone plus Alphadolone).
Anim. Compag., 16, 229-270 (1981)

- 91) HEYKANTS, J., J. SYMOENS und R. MARSBOOM:
On the Distribution and Metabolism of Azaperone (R1329) in
Rat and Pig.
Arzneim.-Forsch., 21, 1357-1358 (1971)

- 92) HEYKANTS, J.J.P., W.E.G. MEULDERMANS, L.J.M. MICHIELS, P.J. LEWI und P.A.J. JANSSEN:
Distribution, Metabolism and Excretion of Etomidate, a Short-Acting Hypnotic Drug, in the Rat. Comparative Study of R-(+) and S-(-)- Etomidate.
Arch. Int. Pharmacodyn., 216, 113-129 (1975)
- 93) HEYKANTS, W., W. MEULDERMANS und M. MICHIELS:
Pharmacocinetic Features of Intravenous Alfentanil (R 39209) in Rats, Dogs and Man.
Res. Prod. Inf. Serv., Precl.Res. Rep. R 39209/11 (1981)
- 94) HILL, R.G. und P.V. TARBENER:
Some Neuropharmacological Properties of the New Non-Barbiturate Hypnotic Etomidate.
(R+)-ethyl-1-(alpha-methyl-benzyl)imi-dazole-5-carboxylate).
Br. J. Pharmacol., 54, 241 (1975)
- 95) HILLIDIGE, L.J., P. LEES und L. SERRANO:
Influence of Azaperon and Metomidate on Cardiovascular and Respiratory Functions in the Pony.
Br. vet. J., 131, 50-63 (1975)
- 96) HOFFMANN, P. und B. SCHOCKENHOFF:
Die Etomidat-Infusions-Anaesthesie.
Anaesthesist, 30, 614-618 (1981)
- 97) HOLDCROFT, A., M. MORGAN, J.G. WHITWAM und J. LUMLEY:
Effect of Dose and Premedication on Induction Complications with Etomidate.
Br. J. Anaesth., 48, 199-205 (1976)
- 98) HÜBNER, R.:
Bluthistaminbestimmungen im Verlauf von Kurznarkosen beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss., München (1985)

- 99) HUGHES, R.L. und J.E. MACKENZIE:
An Investigation of the Centrally and Peripherally Mediated Cardiovascular Effects of Etomidate in the Rabbit.
Br. J. Anaesth., 50, 101-108 (1978)
- 100) JAGENAU, A.H.M., R.XHONNEUX und R.S. RENEMAN:
Cardiovascular Effects of the Intravenously Injected Short-acting Hypnotics Etomidate, Methohexital and Propofol in Unanaesthetized Dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv. Section 11 (1973)
- 101) JANSSEN, P.A.J., C.J.E. NIEMEGEERS, K.M.I. SCHELLENKENS, F.T. VERBRUGGEN und J.M. VAN NUETEN:
The Pharmacology of Dehydrobenzperidol, a New Potent and Short-Acting Neuroleptic Agent Chemically related to Haloperidol.
Arzneim.-Forsch., 13, 205-211 (1963)
- 102) JANSSEN, P.A.J., C.J.E. NIEMEGEERS, K.H.L. SCHELLENKENS und F.M. LENAERTS:
Etomidate (R16659), a Potent, Short-Acting and Relatively Atoxic Intravenous Hypnotic Agent in Rats.
Arzneim.-Forsch., 21, 1234-1243 (1971)
- 103) JANSSEN, P.A.J., C.J.E. NIEMEGEERS und R.P.H. MARSBOOM:
Etomidate, ein stark wirksames barbituratfreies Hypnotikum.
Aus: Probleme der intravenösen Anästhesie, Hrsg.: W.F. HENSCHEL, Peri-med., Erlangen, (1974)
- 104) JANSSEN, P.A.J., C.J.E. NIEMEGEERS und R.P.H. MARSBOOM:
Etomidate, a Potent, Non-Barbiturate Hypnotic. Intravenous Etomidate in Mice, Rats, Guinea-Pigs, Rabbits and Dogs.
Arch. Int. Pharmacodyn., 214, 92-132 (1975)

105) JANSSENS, F.:

Alfentanil (R 39209), a Potent Extremely Short-Acting Analgesic for Intravenous Use in Anaesthesia.

in: 7. Int. Symp. Med. Chem., Torremolinos 1980

Kongressband, S. 68 (1980)

106) JANSSEN-PHARMACEUTICA:

Subacute Toxicity Study in Beagle Dogs (Repeated Dosage for 1 Month).

Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 922

(1980)

107) JANSSEN-PHARMACEUTICA:

Male and Female Fertility Study in Wistar Rats (Segm.I).

Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 923

(1980)

108) JANSSEN-PHARMACEUTICA:

Intravenous Embryotoxicity and Teratogenicity Study in Wistar Rats (Segm II).

Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep. 924

(1980)

109) JANSSEN-PHARMACEUTICA:

Embryotoxicity and Teratogenicity Study in Wistar Rats (Peri- and Postnatal Study) (Segm.III).

Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep., 925

(1980)

110) JANSSEN-PHARMACEUTICA:

Intravenous Embryotoxicity and Teratogenicity Study in New Zealand White Rabbits (Segm.II).

Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Toxic. Res. Rep., 924

(1980)

- 111) JANSSEN, P.F.M., R. KHONNEUX und P. LADURON:
Histamine Plasma Levels after Administration of Alfentanil
or Sufentanil.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 33 800/14
R 39 209/20 (1982)
- 112) JONES, B.C.:
The Protein Binding of Alphaxalone.
Postgrad. Med. J. (Suppl. 2), 48, 47-51 (1972)
- 113) KAY, B.:
A Clinical Assessment of the Use of Etomidate in Children.
Br. J. Anaesth., 48, 207-211 (1976)
- 114) KAYAMA, Y.:
Comparison of the Effects of CT 1341 and Barbiturates on
the Neocortex and Hippocampus in Cats.
Br. J. Anaesth., 46, 912-917 (1974)
- 115) KETTLER, D., H. SONNTAG, U. DONATH, D. REGENSBURGER und
H.D. SCHENK:
Haemodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauer-
stoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseein-
leitung mit Etomidate.
Anaesthesist, 23, 116-121 (1974)
- 116) KRAMER, M., D. KLING, P. WALTER, B. v.BORMANN und
G. HEMPELMANN:
Alfentanil, ein neues kurzwirkendes Opioid.
Haemodynamische und respiratorische Aspekte.
Anaesthesist, 32, 265-271 (1983)
- 117) KRUMHOLZ, W., H. MÜLLER, H. GERLACH, W. REUSS und G. HEMPEL-
MANN:
Ein Fall von anaphylaktoider Reaktion nach Gabe von
Etomidat.
Anaesthesist, 33, 161-162 (1984)

- 118) KUMAR, V., J. HARVEY und G.M. COOPER:
Does Obesity Affect Recovery? A Study Using Intravenous Methohexitone and Althesin for Short Procedures.
Anaesthesia, 38, 968-970 (1983)
- 119) LADURON, P. und P.F.M. JANSSEN:
Histamine Release in Dogs after Intravenous Injection of Etomidate.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Biol. Res. Rep.
R 26 490/1 (1973)
- 120) LANG, E.:
Über die Anwendung von Azaperon beim Schwein.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 83, 141-143 (1970)
- 121) LEWI, P.J., J.P. HEYKANTS und P.A.J. JANSSEN:
Intravenous Pharmacokinetic Profile in Rats of Etomidat, a Short-Acting Hypnotic Drug.
Arch. Int. Pharmacodyn., 220, 72-85 (1976)
- 122) LIMMER, R.:
Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanil und Etomidate beim Kalb.
Vet. Med. Diss., München (1984)
- 123) LORENZ, W., A. SCHAUER, ST. HEITLAND, R. CALVOER und E. WERLE:
Biochemical and Histochemical Studies on the Distribution of Histamine in the Digestive Tract of Man, Dog and other Animals.
Arch. Pharmacol., 265, 8191 (1969)
- 124) LORENZ, W., R. MEYER, A. DOENICKE, A. SCHMAL, H.-J. REIMANN M. HUTZEL und E. WERLE:
On the Species Specificity of the Histamine Release from Mast Cell Stores by Cremopher-EL.
Arch. Pharmacol., 269, 417 (1971)

- 125) LORENZ, W., E. MATEJKA, A. SCHMAL, W. SEIDEL, H.-J. REIMANN,
R. UHLIG und G. MANN:
A Phylogenetic Study on the Occurrence and Distribution of
Histamine in the Gastro-Intestinal-Tract and other Tissues
of Man and Various Animals.
Comp. Gen. Pharmacol., 4, 229-250 (1973)
- 126) MARSBOOM, R. und J. SYMOENS:
Ervaringen met Azaperone (R 1929) als sedativum bij het
varken.
Tijdschr. Diergeneesk. 1, 3-15 (1968)
- 127) MEULDERMANS, W., E.G. HEYKANTS und J.J.P. HEYKANTS:
The Plasma of Protein Binding and Distribution of Etomi-
date in Dog, Rat and Human Blood.
Arch. Int. Pharmacodyn., 221, 150162 (1976)
- 128) MEULDERMANS, W., R. HURKMANS, J. HENDRICKX, R. WOESTENBORGH,
J. THIJSSEN, F. LENAERTS und J. HEYKANTS:
Plasma Levels, Excretion and Metabolism of Tritium-Labeled
Alfentanil after Intravenous Administration in Dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 39 209/12
(1980)
- 129) MEULDERMANS, W., R. HURKMANS, J. HENDRICKX und J. HEYKANTS:
The Excretion and Metabolism of Tritium-Labeled Alfentanil
after Intravenous Administration in Rats.
Janssen, Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 30 209/13
(1981)
- 130) MIDDLETON, D.J., J.E. ILKIW und A.J.D. WATSON:
Physiological Effects of Thiopentone, Ketamine and
CT 1341 in Cats.
Res. Vet. Sci., 32, 157-162 (1982)
- 131) MORGAN, M., B. LUMLEY und J.G. WHITWAM:
Respiratory Effects of Etomidate.
Br. J. Anaesth., 49, 233-236 (1977)

- 132) MORISON, D.H., G.L. DUNN und A. de GARFT-JOHNSON:
Alfathesin and Etomidate for Minor Outpatient Anaesthesia.
Can Anaesth. Soc. J., 29, 622-626 (1982)

- 133) MOSS, E., D. POWELL, R.M. GIBSON und D.G. MC DOWALL:
Effect of Etomidate on Intracranial Pressure and Cerebral
Perfusion Pressure.
Br. J. Anaesth., 51, 347-352 (1979)

- 134) NAGEL, M.L., W.W. MUIR und K. NGUYEN:
Comparison of the Cardiopulmonary Effects of Etomidate
and Thiamylal in Dogs.
Am. J. Vet. Res., 40, 193-196 (1979)

- 135) NAGEL, L.M. und R. FRITSCH:
Zur Aurantex-Narkose bei Katzen.
in: 28. Jahrestagung DVG, Kleintierkrankheiten, Frankfurt
1982
Referateband, 255-260 (1982)

- 136) NEMECEK, L., P. HRON und S. ROTH:
Narkoza psa a kocky althesinem.
Vet. Med. (Praha), 27, 31-36 (1982)

- 137) NEUMANN, G., W. ERHARDT, B. OBERHUBER, R. FRITSCH und
G. BLÜMEL:
A New Highly Potent and Short-Acting Analgesic Carfentanyl
(R 33 799), in Combination with the Hypnotic Agent Etomi-
date (R 26490), as a Method of Anaesthesia in Guinea Pigs.
Res. Exp. Med., 177, 135-143 (1980)

- 138) NIEMEGEERS, C.:
The Pharmacology of R 1929 (Azaperone).
Janssen Pharmac, unveröffentlicht (1966)

- 139) NIEMEGEREERS, C.J.E.:
R 39 209, a Potent and Very Short-Acting Morphine Like Analgesie.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Preclin. Res. Rep.,
R 30 209/1 (1977)
- 140) NIEMEGEREERS, C.J.E.:
The Acute Intravenous Toxicity of Alfentanil (R 39209) in Dogs.
Janssen, Res. Prod. Inf. Serv., Preclin. Res. Rep.
R 39209/7 (1980)
- 141) NIEMEGEREERS, C.J.E.:
The Acute Intravenous Toxicity in Rats as Function of the Speed of Injection.
Janssen, Res. Prod. Inf. Serv., Preclin. Res. Rep. R39209/14 (1980)
- 142) NIEMEGEREERS, C.J.E.:
Complete and Irreversible Antagonism of the Effects of Alfentanil by a Single Dose of Naloxone.
Janssen, Res. Prod. Inf. Serv., Preclin. Res. Rep. R 39209/16 (1981)
- 143) NIEMEGEREERS, C.J.E. und P.A.J. JANSSEN:
Alfentanil (R 39209), a Particular Short-Acting Intravenous Narcotic Analgesic in Rats.
Drug. Dev. Res., 1, 83-88 (1981)
- 144) NIEMEGEREERS, C.J.E. und CH. HÖRIG:
Alfentanil im Tierexperiment.
Anaesthesist, 32, 39-50 (1982)
- 145) NIENABER, J.:
Zur Anwendung von Azaperon in der tierärztlichen Schweinepraxis.
Vet. Med. Diss., Hannover (1972)

- 146) NOVELLI, G.P., M. MARSILI und P. LORENZ:
Influence of Liver Metabolism on the Actions of Althesin
and Thiopentone.
Br. J. Anaesth., 47, 913-916 (1975)

- 147) OJI, E. und A. HOLDCROFT:
The Ocular Effects of Etomidate.
Anaesthesia 34, 245-249 (1979)

- 148) PATSCHKE, D., J.B. BRÜCKNER, J.W. GETHMANN, A. STEINER,
J. TARNOW und H.J. EBERLEIN:
Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen der Herz-
wirkungen von Glaxo CT 1341 (Althesin), Propanidid, Cremophor
EL und Histamin.
aus: Jahrestag., Dtsch. Ges. Anaesth. und Wiederbeleb.,
Hamburg 1972
Hrsg.: LAWIN, P. und P. MORR-STRATHMANN
Springer, Berlin-Heidelberg- New York (1972)

- 149) PFEIFER, G., G. TAUBERGER und J. SCHULTE am ESCH:
Wirkungen von Etomidate auf zentralen Sympathikus, die
Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment.
Prakt. Anaesth., 13, 495-501 (1978)

- 150) PFEUFFER, G.:
Die Narkose mit Alfentanil und Etomidat beim Meer-
schweinchen.
Vet. Med. Diss., München (1984)

- 151) PRYS-ROBERTS, C., P. FOEX und G.P. BIRO:
Cardiovascular Response of Hypertensive Patients to Induction
of Anaesthesia with Althesin.
Postgr. Med. J. (Supply 2), 48, 80-84 (1972)

- 152) RECHL, H., W. ERHARDT, M. HEBESTEDT, J. BACHMEIER, V. RIEDL,
W. BOLLWAHN, H. SCHEBITZ und G. BLÜMEL:
Die Narkose beim Läuferschwein mit Azaperon (R 1929) i.m.
und Etomidat (R 16660) intraperitoneal.
Tierärztl. Umsch., 39, 80-93 (1984)
- 153) RENEMAN, R.S., W. VAN GERVEN, R. KRÜGER und R. XHONNEUX:
The Effect of Etomidate on Respiratory Rate and Arterial
PO₂, PCO₂, pH and Base-Excess in Unanaesthetized
Dogs.
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 16659/7
(1977)
- 154) RENEMAN, R.S., W. VAN GERVEN, R. KRÜGER und R. XHONNEUX
Interaction between Etomidate and Droperidol and Etomidate
and Fentanyl.
Janssen, Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 16659/8
(1977)
- 155) RENOU, A.M., J. VERNHIET, P. MACREZ, P. CONSTANT, J.
BILLEREY, M.Y. KHADAROO und J.M. CAILLE:
Cerebral Blood Flow and Metabolism during Etomidate
Anaesthesia in Man.
Br. J. Anaesth., 50, 10471051 (1978)
- 156) ROSENFELD, A., Z.T. HANDZEL, S. KONICHEZKY, S. LEVIN und
D. SOROKER:
Cell-Mediated Immune Suppression due to Alfathesin in
Short-Term Anaesthesia.
Can. Anaesth. Soc. J., 30, 522-528 (1983)
- 157) SAPTHAVICHAIKUL, S., K. WISBERG und P. SKOVSTED:
The effects of Althesin on Arterial Pressure, Puls Rate,
Preganglionic Sympathic Activity and Barostatic Reflexes
in Cats.
Can. Anaesth. Soc. J., 22, 587592 (1975)

- 158) SCAMMAN, F.L., M.M. GHONEIM und K. KORITILA:
Ventilatory and Mental Effects of Alfentanil und Fentanyl.
Janssen, Pharmac., Nr. 27291, unveröffentlicht (1982)
- 159) SCHATZMANN, U. und P. HAUSER:
Sedierung und Narkose bei der Katze.
Aus: Katzenkrankheiten, Hrsg.: KRAFT, W. und U.M. DÜRR
Schaper, Hannover, 2. Aufl., (1984)
- 160) SCHOMBURG, E.D. und M. BAIKER-HEBERLEIN:
Neurophysiologische Untersuchungen zur zentralnervösen
Wirkung des Hypnotikums Etomidat an der Katze.
Anaesthesist, 24, 269-272 (1975)
- 161) SCHÜTTLER, J., H. STÖCKL, M. WILMS, H. SCHWILDEN und
M.P. LAUVEN:
Ein pharmakokinetisch begründetes Infusionsmodell für
Etomidat zur Aufrechterhaltung von Steady State
Plasmaspiegeln.
Anaesthesist, 29, 662-666 (1980)
- 162) SCHÜTTLER, J., M. WILMS, P.M. LAUVEN, H. STÖCKL und
A. KÖNIG:
Pharmakokinetische Untersuchungen über Etomidat beim
Menschen.
Anaesthesist, 29, 658-661 (1980)
- 163) SCHÜTTLER, J. und H. STÖCKL:
Alfentanil (R 39209) ein neues kurzwirkendes Opioid -
Pharmakokinetik und erste klinische Erfahrungen.
Anaesthesist, 31, 10-14 (1982)
- 164) SEAR, J.W., K.C. PHILLIPS, C.J. ANDREWS und C. PRYS-
ROBERTS:
Dose-Response Relation for Infusions of Althesin or
Methohexitone.
Anaesthesia, 38, 931-934 (1983)

- 165) SEILER, R.:
Die Kurzsnarkose beim Hund mit Alfentanil und Etomidate.
Vet. Med. Diss., München (1982)
- 166) SELYE, H.:
Anaesthetic Effects of Steroid Hormones.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 46, 116 (1941)
- 167) SIEPMANN, H.P. und E. HARTUNG:
Action of Alfentanil and Fentanyl on the Mechanics of Isolated
Papillary Muscle.
Unveröffentlicht, Janssen Pharmac. No. 26 348 (1982)
- 168) SKOVSTED, P. und S. SAPTHAVICHAIKUL:
The Effects of Etomidate on Arterial Pressure, Puls Rate and
Preganglionic Sympathetic Activity in Cats.
Can. Anaesth. Soc. J., 24, 565-570 (1977)
- 169) SPÖRRI, H.:
Blutkreislauf und Atmung
Aus: Lehrbuch der Veterinärphysiologie
Hrsg.: SCHEUNERT, A. und A. TRAUTMANN
Parey, Hamburg und Berlin (1976)
- 170) STRAUER, B.F.:
Vergleichende Untersuchungen der myotropen Wirkung von
Pethidin und Morphin am isolierten Ventrikelmyokard.
Prakt. Anaesth., 7, 330-333 (1972)
- 171) SUTTMANN, H. und A. DOENICKE:
Interim Report on the Dose Establishment Study on
Alfentanil.
Unveröffentlicht, Janssen Pharmac. No. 26 349 (1982)
- 172) SVOBODNIK, J.:
Nase poznatky se steroidni anestezi u zvirat.
Veterinarstvi, 32, 507-511 (1982)

- 173) SYMOENS, J.:
Vorbeugen und Heilung von Aggressivität und Streß bei
Schweinen durch das Neuroleptikum Azaperon.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., 77, 144-148 (1970)
- 174) TARNOW, J.:
Prämedikation.
Anästh. Intensivmed., 26, 174-181 (1985)
- 175) TARNOW, J., J. PASSIAN, D. PATSCHKE, A. WEYMAR und J.B.
BRÜCKNER:
Nierendurchblutung unter Etomidate.
Anaesthesist, 23, 421-4422 (1974)
- 176) THEOBALD, W., O. BÜCH und H.A. KUNZ :
Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung vege-
tativer Funktionen durch Psychopharmaka im akuten Tierversuch.
Arzneim.-Forsch., 15, 117-120 (1965)
- 177) TOMLIN, P.G.:
The Respiratory Effects of Althesin.
Prostgrad. Med. J. (Suppl. 2), 48, 85-89 (1972)
- 178) TONZER, G.:
Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanil und Etomidat
bei Schaf und Ziege.
Vet. Med. Diss., München (1984)
- 179) VAN de WATER, A., L. WOUTERS, R. XHONNEUX und R.S. RENEMAN:
The Cardiac and Haemodynamic Effects of Intravenous Use of
R 39209 in Closed Chest Dogs.
Janssen, Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep., R 39209/17
(1981)

- 180) VAN LEEUWEN, L., L. DEEN und J.H.J.H. HELMERS:
A Comparison of Alfentanil and Fentanyl in Short Operations with Special Reference to their Duration of Action and Postoperative Respiratory Depression.
Anaesthesist, 30, 397-399 (1981)
- 181) WATERMAN, A.E.:
Evaluation of the Actions and Use of Alphaxalone/
Alphadolone (CT 1341) in Sheep.
Res. Vet. Sci., 30, 114-119 (1981)
- 182) WATKINS, J.:
Anaphylactoid Reactions to i.v. Substances.
Br. J. Anaesth., 51, 51-60 (1979)
- 183) WAUQUIER, A., S. ASHTON, G. CLINKE, C.J.E NIEMEEGERS und
P.A.J. JANSSEN:
Etomidate, ein barbituratfreies Hypnotikum; antikonvulsive, antianoxische und hirnpotektive Wirkung im Tierexperiment. Aus: Anaesthesie bei zerebralen Krampfanfällen und Intensivtherapie des Status epilepticus, Hrsg.: OPITZ, A. und R. DEGEN
Peri-med, Erlangen (1980)
- 184) WAUQUIER, A., W.A.E. van den BROECK, C.J.E NIEMEEGERS und
P.A.J. JANSSEN:
Effects of Morphine, Fentanyl, Sufentanil and the Short-Acting Morphine-Like Analgesic Alfentanil on the EEG in Dogs.
Drug. Dev. Res., 1, 167-179 (1981)
- 185) WAUQUIER, A.:
Profil of Etomidate. A Hypnotic, Anticonvulsant and Brain Protecture Compound.
Anaesthesia, 38, 26-29 (1983)

- 186) WEYMAR, A., F. EIGENHEER, J.W. GETHMANN, A. REINECKE,
D. PATSCHKE, J. TARNOW und J.B. BRÜCKNER:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate (R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myokardiale Sauerstoffversorgung.
Anaesthesist, 25, 150-157 (1974)
- 187) WIRTH, W. und F. HOFFMEISTER:
Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid.
aus: Die intravenöse Kurznaarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid (Epontol), Hrsg.: HORATZ, K.,
R. FREY und M. ZINDLER
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1965)
- 188) KHONNEUX, R., E. CARMELIET und R.S. RENEMAN:
The Electrophysiological Effects of Etomidate (R 26490), a
New Short-Acting Hypnotic in Various Cardiac Tissues.
Exc. Med. Int. Congr., 347, 157-161 (1974)
- 189) YOUNG, F.H., C. MALLIOS, C. JANSEN, P.M.E. SCHECK und
S.W.J. LAMBERTS:
Etomidate Suppresses Adrenocortical Function by Inhibition of
11-Beta-Hydroxylation.
J. Clin. End. Med., 59, 1143-1146 (1984)
- 190) ZACHARIAS, M., J.W. DUNDEE, R.S.J. CLARKE und J.E. HEGARTY
Effect of Preanaesthetic Medication on Etomidate.
Br. J. Anaesth., 51, 127-133 (1979)
- 191) ZISTL, P.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Gefäßverträglichkeit von Etomidat.
Med. Diss., München (1974)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Schebitz (†) danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die bis zuletzt gewährte großzügige Unterstützung. Nach seinem Tod hat Frau Prof. Dr. U. Matis in dankenswerter Weise diese Arbeit weiterhin gefördert.

Besonders herzlich sei Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt (Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, Vorstand: Prof. Dr. med. G. Blümel) und Frau Dr. J. Ittner (ehem. Chirurgische Universitäts-tierklinik München) gedankt für die engagierte fachliche Beratung.

Weiterhin danke ich:

Herrn Dipl. Math. Dr. sec. publ. Dr. med. vet. habil. K. Osterkorn, Professor am Institut für Tierzucht und Tierhygiene der Universität München, für die statistische Auswertung,

allen Mitarbeitern der Chirurgischen Universitätstierklinik München für ihre Hilfe und ihr freundliches Entgegenkommen, besonders hilfreich war Herr Dr. R. Köstlin bei der Betreuung und technischen Durchführung,

Frau U. Klein, meiner Frau Sigrid und meinem Freund Dr. med. dent. E. Heidenreich für ihre Mühe bei der Anfertigung des Manuskriptes sowie der äußeren Gestaltung der Arbeit.

Lebenslauf

Kramer, Alfred	geb. am 27.7.1952 in Liptovska Stiavnica/ CSSR
Eltern:	August und Adriane Kramer, geb. Heuer
1959-1968	Besuch der Grund- und Fachoberschule in Ruzomberog/Rosenberg/CSSR
Dez. 1968	Aussiedlung aus der CSSR
1969-1970	Besuch der Sprachschule für Spätaus- siedler
1970-1973	Besuch des Aufbaugymnasiums in Rüthen/ Möhne
1973	Reifeprüfung
1973-1975	Dienstzeit bei der Bundeswehr in Lands- berg/Lech
WS 1975/76	Architekturstudium an der Technischen Universität München
1976-1978	Berufssportler
1978-1984	Studium der Tiermedizin an der Tierärzt- lichen Fakultät der Ludwig Maximilians- Universität München
1983	Eheschließung mit Sigrid Klautke und Geburt unseren Sohnes Adrian
12. Jan. 1984	Staatsexamen und anschließende Approbation als Tierarzt
seit Feb. 1984	Wissenschaftliche Hilfskraft an der Chirurgischen Tierklinik der Universität München

